

(51)Int.Cl. ⁵	識別記号	P I
C 0 7 D 215/42		C 0 7 D 215/42
A 6 1 K 31/445		A 6 1 K 31/445
31/47	A B N	31/47
31/495	A C B	31/495
31/505	A E D	31/505

審査請求 未請求 請求項の数10 O L (全 72 頁) 最終頁に続く

(21)出願番号	特願平9-334675	(71)出願人	000006725 吉富製薬株式会社 大阪府大阪市中央区平野町2丁目6番9号
(22)出願日	平成9年(1997)12月4日	(72)発明者	黒板 孝信 福岡県築上郡吉富町大字小祝955番地 吉富製薬株式会社創薬第二研究所内
		(72)発明者	坊ヶ内 昌宏 福岡県築上郡吉富町大字小祝955番地 吉富製薬株式会社創薬第二研究所内
		(72)発明者	藤尾 雅和 福岡県築上郡吉富町大字小祝955番地 吉富製薬株式会社創薬第二研究所内
		(74)代理人	弁理士 高宮城 勝 最終頁に続く

(54)【発明の名称】 総合ヘテロ環化合物

(57)【要約】

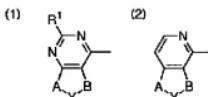
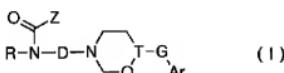
【課題】 強力な5-HT₂受容体拮抗作用を有し、血小板凝集抑制作用のほかに末梢循環改善作用を併せ持ち、血栓塞栓症、慢性動脈閉塞症、虚血性心疾患などの治療薬として有用な化合物を提供する。

【解決手段】 4-アミノ-N-(2-(4-(4-クロロフェニル)ビペラジン-1-イル)エチル)-N-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン-4-イル)ベンズアミドなどの総合ヘテロ環化合物、その光学異性体またはその医薬上許容しうる塩が上記目的に合致する化合物であることが見出された。

【特許請求の範囲】

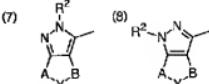
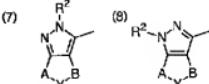
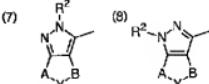
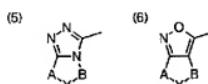
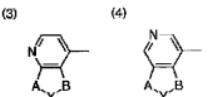
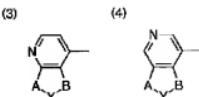
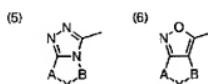
【請求項1】 一般式 (1)

【化1】



【式中、Rは下記の式 (1)、(2)、(3)、(4)、(5)、(6)、(7) および (8) から選ばれる基を示す。】

【化2】



R¹ は水素、アルキル、ヒドロキシ、アミノ、アリールアルキル、または置換基を有してもよいフェニルまたはヘテロアリールを示す。R² は水素、アルキル、アシル、アリールアルキルまたは置換基を有してもよいフェニルまたはヘテロアリールを示す。Aは任意の位置に置換基R³ (R³ は水素、アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノまたはジアルキルアミノを示す。) を有することのできる炭素数1～4個を有する直鎖または分枝鎖状アルキレンを示す。Yは存在しないか、または酸素原子、硫黄原子、SO、SO₂ もしくはN-R⁴ (R⁴ は水素、アルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキルまたはアシルを示す。) を示す。Bは任意の位置に置換基R³a (R³aは水素、アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノまたはジアルキルアミノを示す。) を有することのできる炭素数1～4個を有する直鎖または分枝鎖状アルキレンを示す。Zは炭素数1～8個を有するアルキル、炭素数3～8個を有するシクロアルキル、置換基を有してもよいフェニルまたはヘテロアリールを示す。Dは炭素数1～8個を有する直鎖または分枝鎖状アルキレンを示す。Q-TはCH、CH₂、N、(CH₂)₂、N、CH₂-N、CH₂-CまたはCH=Cを示す。Gは存在しないか、炭素数1～8個を有する直鎖または分枝鎖状アルキレン、カルボニルまたはCH(OH)を示す。ただしQ-TがCH₂-N、(CH₂)₂-Nを示す場合、Gは存在しないか、炭素数1～8個を有する直鎖または分枝鎖状アルキレンまたはカルボニルを示す。またRが式(7)または(8)であって、かつR² が水素を示し、なおかつQ-TがCH₂-Nを示す場合、Gは炭素数1～8個を有する直鎖または分枝鎖状アルキレンまたはカルボニルを示す。Arは置換基を有してもよいアリール、ヘテロアリールまたは縮合ヘテロアリールを示す。】により表される縮合ヘテロ環化合物、その光学異性体またはその医薬上許容する塩。

【請求項2】 一般式 (1)において、Rは式 (1)、

(5)、(6)、(7) および (8) の群から選ばれる基を示す。

R¹ は水素、アルキル、ヒドロキシ、アミノ、アリールアルキル、または置換基を有してもよいフェニルまたはヘテロアリールを示す。

R² は水素、アルキル、アシル、アリールアルキルまたは置換基を有してもよいフェニルまたはヘテロアリールを示す。

Aは任意の位置に置換基R³ (R³ は水素、アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノまたはジアルキルアミノを示す。) を有することのできる炭素数1～4個を有する直鎖または分枝鎖状アルキレンを示す。

Yは存在しないか、または酸素原子、硫黄原子、SO、SO₂ もしくはN-R⁴ (R⁴ は水素、アルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキルまたはアシルを示す。) を示す。

Bは任意の位置に置換基R³a (R³aは水素、アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノまたはジアルキルアミノを示す。) を有することのできる炭素数1～4個を有する直鎖または分枝鎖状アルキレンを示す。

Zは炭素数1～8個を有するアルキル、炭素数3～8個を有するシクロアルキル、置換基を有してもよいフェニルまたはヘテロアリールを示す。

Dは炭素数1～8個を有する直鎖または分枝鎖状アルキレンを示す。

Q-TはCH、CH₂-N、(CH₂)₂-N、CH₂-CまたはCH=Cを示す。

Gは存在しないか、炭素数1～8個を有する直鎖または分枝鎖状アルキレン、カルボニルまたはCH(OH)を示す。ただしQ-TがCH₂-Nまたは(CH₂)₂-Nを示す場合、Gは存在しないか、炭素数1～8個を有する直鎖または分枝鎖状アルキレンまたはカルボニルを示す。またRが式(7)または(8)であって、かつR² が水素を示し、なおかつQ-TがCH₂-Nを示す

場合、Gは炭素数1～8個を有する直鎖または分枝鎖状アルキレン鎖またはカルボニルを示し、

A_rは置換基を有してもよいアリール、ヘテロアリールまたは縮合ヘテロアリールを示す；である請求項1記載の縮合ヘテロ環化合物、その光学異性体またはその医薬上許容しうる塩。

【請求項3】 一般式(1)において、Rは式(1)、(5)、(6)、(7)および(8)の群から選ばれる基を示し、

R¹は水素またはアルキルを示し、

R²は水素、アルキル、アシル、アリールアルキルまたは置換基を有してもよいフェニルまたはヘテロアリールを示し、

Aは任意の位置に置換基R³（R³は水素またはアルキルを示す。）を有することのできる炭素数1～4個を有する直鎖または分枝鎖状アルキレンを示し、

Yは存在せず、

Bは任意の位置に置換基R³a（R³aは水素またはアルキルを示す。）を有することのできる炭素数1～4個を有する直鎖または分枝鎖状アルキレンを示し、

Zは炭素数1～8個を有するアルキル、炭素数3～8個を有するシクロアルキル、置換基を有してもよいフェニルまたはヘテロアリールを示し、

Dは炭素数1～8個を有する直鎖または分枝鎖状アルキレン鎖を示し、

Q-TはCH、CH₂-N、(CH₂)₂-N、CH₂-CHまたはCH=Cを示し、

Gは存在しないか、メチレン、カルボニルまたはCH(OH)を示し、ただしQ-TがCH₂-Nまたは(CH₂)₂-Nを示す場合、Gは存在しないか、メチレンまたはカルボニルを示し、またRが式(7)または(8)であって、かつR²が水素を示し、なおかつQ-TがCH₂-Nを示す場合、Gはメチレンまたはカルボニルを示し、

A_rは置換基を有してもよいアリール、ヘテロアリールまたは縮合ヘテロアリールを示す；である請求項1記載の縮合ヘテロ環化合物、その光学異性体またはその医薬上許容しうる塩。

【請求項4】 一般式(1)において、Rは式(1)、(7)および(8)の群から選ばれる基を示し、

R¹は水素またはアルキルを示し、

R²は水素、アルキル、アリールアルキルまたは置換基を有してもよいフェニルまたはヘテロアリールを示し、

Aは任意の位置に置換基R³（R³は水素またはアルキルを示す。）を有することのできる炭素数1～4個を有する直鎖または分枝鎖状アルキレンを示し、

Yは存在せず、

Bは任意の位置に置換基R³a（R³aは水素またはアルキルを示す。）を有することのできる炭素数1～4個を有する直鎖または分枝鎖状アルキレンを示し、

Zは炭素数1～8個を有するアルキル、炭素数3～8個を有するシクロアルキル、置換基を有してもよいフェニルまたはヘテロアリールを示し、

Dはエチレンを示し、

Q-TはCH、CH₂-N、(CH₂)₂-N、CH₂-CHまたはCH=Cを示し、

Gは存在しないか、メチレンまたはカルボニルを示し、ただしRが式(7)または(8)であって、かつR²が水素を示し、なおかつQ-TがCH₂-Nを示す場合、Gはメチレンまたはカルボニルを示し、

A_rは置換基を有してもよいアリール、ヘテロアリールまたは縮合ヘテロアリールを示す；である請求項1記載の縮合ヘテロ環化合物、その光学異性体またはその医薬上許容しうる塩。

【請求項5】 一般式(1)において、Rは式(1)、(7)または(8)を示し、

R¹は水素を示し、

R²はメチルを示し、

Aはエチレンを示し、

Yは存在せず、

Bはエチレンを示し、

Zは置換基を有してもよいフェニルまたはヘテロアリールを示し、

Dはエチレンを示し、

Q-TはCH₂-NまたはCH₂-CHを示し、

Gは存在しないか、メチレンまたはカルボニルを示し、A_rは置換基を有してもよいアリール、ヘテロアリールまたは縮合ヘテロアリールを示す；である請求項1記載の縮合ヘテロ環化合物、その光学異性体またはその医薬上許容しうる塩。

【請求項6】 4-アミノ-N-（2-（4-（4-クロロフェニル）ビペラジン-1-イル）エチル）-N-（5, 6, 7, 8-テトラハイドロキナゾリン-4-イル）ベンズアミド、

4-アミノ-N-（2-（4-（4-クロロフェニル）ビペラジン-1-イル）エチル）-N-（4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル）ベンズアミド、

4-アミノ-N-（2-（4-ベンゾイルビペラジン-1-イル）エチル）-N-（4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル）ベンズアミド、

N-（2-（4-（4-クロロフェニル）ビペラジン-1-イル）エチル）-N-（4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル）ベンズアミド、

N-（2-（4-ベンゾイルビペラジン-1-イル）エチル）-N-（4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル）ベンズアミド、および

N-(2-(4-(4-クロロフェニル)ビペラジン-1-イル)エチル)-N-(5, 6, 7, 8-テトラハイドロキナゾリン-4-イル)ベンズアミドから選ばれる請求項1記載の縮合ヘテロ環化合物またはその医薬上許容しうる塩。

【請求項7】 請求項1記載の縮合ヘテロ環化合物、その光学異性体またはその医薬上許容しうる塩またはその医薬上許容しうる塩。

【請求項8】 請求項1記載の縮合ヘテロ環化合物、その光学異性体またはその医薬上許容しうる塩からなる医薬。

【請求項9】 請求項1記載の縮合ヘテロ環化合物、その光学異性体またはその医薬上許容しうる塩からなる5-HT₂受容体拮抗剤。

【請求項10】 請求項1記載の縮合ヘテロ環化合物、その光学異性体またはその医薬上許容しうる塩からなる医薬。

【発明の詳細な説明】

【0 0 0 1】

【発明の属する技術分野】 本発明は強力な5-HT₂受容体拮抗作用を有し、血栓塞栓症、慢性動脈閉塞症、虚血性心疾患、脳血管障害、末梢循環障害、片頭痛、糖尿病性末梢神経障害、片頭痛などの疾患の治療薬として有用な新規縮合ヘテロ環化合物に関する。

【0 0 0 2】

【従来の技術】 セロトニン(5-ヒドロキシトリプタミン; 以下、5-HTと称する)はコラーゲン、エビネフリンやアデノシンニリン酸による血小板凝集を著しく増強する。セロトニン2(以下、5-HT₂と称する)受容体は血小板凝集のほか、赤血球変形能、血管収縮、血管透過性の亢進に関与する。慢性動脈閉塞では、5-HT感受性の高い側副血行が発達するため、5-HT₂受容体を抑制すると、全身の血管の拡張よりも障害局所の血管の拡張を起こして末梢循環を改善する。したがって、5-HT₂受容体拮抗薬の探索が行われた。たとえば特公昭63-13427号には血小板凝集阻害作用を有し、血栓症の予防治療に用いられる(3-アミノプロポキシ)ビベンジル誘導体が開示されている。また、5-HT₂受容体に対する選択性の高い塩酸サルボグレラートは

片頭痛、糖尿病性末梢神経障害、片頭痛後神経痛に有効であることが報告されている。しかし、その血小板凝集抑制作用、血管収縮の抑制作用は必ずしも十分に満足できるものではなく、さらに優れた活性を有する化合物が望まれている。また、特公平7-45496号には不安、うつ病、禁断症候群、認識障害、高血圧症に有効であるアリール(またはヘテロアリール)ビペラジニアルキルアゾール誘導体が開示されているが、アミド結合を有する化合物は示されていない。特開平7-242629号には5-HT₂受容体拮抗作用を有する置換環状アミン化合物が開示されている。

【0 0 0 3】

【発明が解決しようとする課題】 本発明は、5-HT₂受容体拮抗作用を有し、血小板凝集抑制作用のほか、末梢循環改善作用を併せもつ新規化合物を提供することにある。

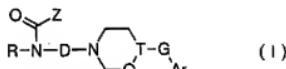
【0 0 0 4】

【課題を解決するための手段】 本発明者は脱意検討を行った結果、下記一般式(I)により表される新規縮合ヘテロ環化合物、その光学異性体またはその医薬上許容しうる塩が、強力な5-HT₂受容体拮抗作用を有し、血小板凝集抑制作用のほか、末梢循環改善作用を併せ持つことを見出した。したがって、本発明化合物は血栓塞栓症、慢性動脈閉塞症、虚血性心疾患、脳血管障害、末梢循環障害、片頭痛、糖尿病性末梢神経障害、片頭痛などの疾患に有用となりうる。すなわち、本発明は、以下の通りである。

1. 一般式(I)

【0 0 0 5】

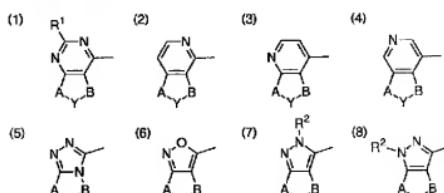
【化3】



【式中、Rは下記の式(1)、(2)、(3)、(4)、(5)、(6)、(7)および(8)から選ばれる基を示す。】

【0 0 0 6】

【化4】



R¹は水素、アルキル、ヒドロキシ、アミノ、アリールアルキル、または置換基を有してもよいフェニルまたは

ヘテロアリールを示す。R²は水素、アルキル、アシル、アリールアルキルまたは置換基を有してもよいフェニル。

ニルまたはヘテロアリールを示す。Aは任意の位置に置換基R³（R³は水素、アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノまたはジアルキルアミノを示す。）を有することのできる炭素数1～4個を有する直鎖または分枝鎖状アルキレンを示す。Yは存在しないか、または酸素原子、硫黄原子、SO、SO₂もしくはN-R⁴（R⁴は水素、アルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキルまたはアシルを示す。）を示す。Bは任意の位置に置換基R^{3a}（R^{3a}は水素、アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノまたはジアルキルアミノを示す。）を有することのできる炭素数1～4個を有する直鎖または分枝鎖状アルキレンを示す。Zは炭素数1～8個を有するアルキル、炭素数3～8個を有するシクロアルキル、置換基を有してもよいフェニルまたはヘテロアリールを示す。Dは炭素数1～8個を有する直鎖または分枝鎖状アルキレンを示す。Q-TはCH、CH₂-N、(CH₂)₂-N、CH₂-CHまたはCH=Cを示す。Gは存在しないか、炭素数1～8個を有する直鎖または分枝鎖状アルキレン、カルボニルまたはCH(OH)を示す。ただしQ-TがCH₂-N、(CH₂)₂-Nを示す場合、Gは炭素数1～8個を有する直鎖または分枝鎖状アルキレンまたはカルボニルを示す。またRは置換基を有してもよいアリール、ヘテロアリールまたは縮合ヘテロアリールを示す。】により表される縮合ヘテロ環化合物、その光学異性体またはその医薬上許容しうる塩。

【0007】2. 一般式(I)において、Rは式(1)、(5)、(6)、(7)および(8)の群から選ばれる基を示し、R¹は水素、アルキル、ヒドロキシ、アミノ、アリールアルキル、または置換基を有してもよいフェニルまたはヘテロアリールを示し、R²は水素、アルキル、アシル、アリールアルキルまたは置換基を有してもよいフェニルまたはジアルキルアミノを示す。）を有することのできる炭素数1～4個を有する直鎖または分枝鎖状アルキレンを示し、Yは存在しないか、または酸素原子、SO、SO₂もしくはN-R⁴（R⁴は水素、アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノまたはジアルキルアミノを示す。）を示す。）を有することのできる炭素数1～4個を有する直鎖または分枝鎖状アルキレンを示し、Zは炭素数1～8個を有するアルキル、炭素数3～8個を有するシクロアルキル、置換基を有してもよいフェニルまたはヘテロアリールを示し、Dは炭素数1～8個を有

する直鎖または分枝鎖状アルキレンを示し、Q-TはCH、CH₂-N、(CH₂)₂-N、CH₂-CHまたはCH=Cを示し、Gは存在しないか、炭素数1～8個を有する直鎖または分枝鎖状アルキレン、カルボニルまたはCH(OH)を示し、ただしQ-TがCH₂-Nまたは(CH₂)₂-Nを示す場合、Gは存在しないか、炭素数1～8個を有する直鎖または分枝鎖状アルキレンまたはカルボニルを示し、A-rは置換基を有してもよいアリール、ヘテロアリールまたは縮合ヘテロアリールを示す；である上記1記載の縮合ヘテロ環化合物、その光学異性体またはその医薬上許容しうる塩。

【0008】3. 一般式(I)において、Rは式(1)、(5)、(6)、(7)および(8)の群から選ばれる基を示し、R¹は水素またはアルキルを示し、R²は水素、アルキル、アシル、アリールアルキルまたは置換基を有してもよいフェニルまたはヘテロアリールを示し、A-rは置換基を有してもよいアリール、ヘテロアリールまたは縮合ヘテロアリールを示す。】を有することのできる炭素数1～4個を有する直鎖または分枝鎖状アルキレンを示し、Yは存在せず、Bは任意の位置に置換基R^{3a}（R^{3a}は水素またはアルキルを示す。）を有することのできる炭素数1～4個を有する直鎖または分枝鎖状アルキレンまたはカルボニルを示す。またRが式(7)または(8)であって、かつR²が水素を示し、なおかつQ-TがCH₂-Nを示す場合、Gは炭素数1～8個を有する直鎖または分枝鎖状アルキレンまたはカルボニルを示す。Rは置換基を有してもよいアリール、ヘテロアリールまたは縮合ヘテロアリールを示す。】により表される縮合ヘテロ環化合物、その光学異性体またはその医薬上許容しうる塩。

【0009】4. 一般式(I)において、Rは式(1)、(7)および(8)の群から選ばれる基を示し、R¹は水素またはアルキルを示し、R²は水素、アルキル、アリールアルキルまたは置換基を有してもよいフェニルまたはヘテロアリールを示し、A-rは置換基を有してもよいアリール、ヘテロアリールまたは縮合ヘテロアリールを示す；である上記1記載の縮合ヘテロ環化合物、その光学異性体またはその医薬上許容しうる塩。

す。) を有することのできる炭素数1～4個を有する直鎖または分枝鎖状アルキレンを示し、Zは炭素数1～8個を有するアルキル、炭素数3～8個を有するシクロアルキル、置換基を有してもよいフェニルまたはヘテロアリールを示し、Dはエチレンを示し、Q-TはCH、C₂-N、(CH₂)₂-N、CH₂-CHまたはCH=Cを示し、Gは存在しないか、メチレンまたはカルボニルを示し、ただしRが式(7)または(8)であって、かつR²が水素を示し、なおかつQ-TがCH₂-Nを示す場合、Gはメチレンまたはカルボニルを示し、A-rは置換基を有してもよいアリール、ヘテロアリールまたは縮合ヘテロアリールを示す；である上記1記載の縮合ヘテロ環化合物、その光学異性体またはその医薬上許容しうる塩。

【0010】5. 一般式(I)において、Rは式(1)、(7)または(8)を示し、R¹は水素を示し、R²はメチルを示し、Aはエチレンを示し、Yは存在せず、Bはエチレンを示し、Zは置換基を有してもよいフェニルまたはヘテロアリールを示し、Dはエチレンを示し、Q-TはCH₂-NまたはCH₂-CHを示し、Gは存在しないか、メチレンまたはカルボニルを示し、A-rは置換基を有してもよいアリール、ヘテロアリールまたは縮合ヘテロアリールを示す；である上記1記載の縮合ヘテロ環化合物、その光学異性体またはその医薬上許容しうる塩。

【0011】6. (2) 4-アミノ-N-(2-(4-(4-クロロフェニル)ビペラジン-1-イル)エチル)-N-(5, 6, 7, 8-テトラハイドロキナゾリン-4-イル)ベンズアミド、(5) 4-アミノ-N-(2-(4-(4-クロロフェニル)ビペラジン-1-イル)エチル)-N-(4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル)ベンズアミド、(6) 4-アミノ-N-(2-(4-ベンゾイルビペリジン-1-イル)エチル)-N-(4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル)ベンズアミド、(7) N-(2-(4-(4-クロロフェニル)ビペラジン-1-イル)エチル)-N-(4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル)ベンズアミド、(8) N-(2-(4-ベンゾイルビペリジン-1-イル)エチル)-N-(4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル)ベンズアミド、(9) N-(2-(4-(4-クロロフェニル)ビペラジン-1-イル)エチル)-N-(4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル)ベンズアミド、および(11) N-(2-(4-(4-クロロフェニル)ビペラジン-1-イル)エチル)-N-(5, 6, 7, 8-テトラハイドロキナゾリン-4-イル)ベンズアミドから選ばれる上記1記載の縮合ヘテロ環化合物またはその医薬上許容しうる塩。

【0012】7. 上記1記載の縮合ヘテロ環化合物、その光学異性体またはその医薬上許容しうる塩と医薬上許容しうる添加剤からなる医薬組成物。

8. 上記1記載の縮合ヘテロ環化合物、その光学異性体またはその医薬上許容しうる塩からなる医薬。

9. 上記1記載の縮合ヘテロ環化合物、その光学異性体またはその医薬上許容しうる塩からなる5-HT₂受容体拮抗薬。

10. 上記1記載の縮合ヘテロ環化合物、その光学異性体またはその医薬上許容しうる塩からなる血小板凝集抑制剤。

【0013】

【発明の実施の形態】上記一般式(I)における各基の具体例は次の通りである。R¹、R²、R³、R^{3a}、R⁴におけるアルキルとはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、第2級ブチル、第3級ブチル、ベンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、デシル、ヘキサデシル、オクタデシルなどの炭素数1～18のアルキルを示し、炭素数1～4個のアルキルが好ましい。R¹、R²、Zにおける置換基を有してもよいフェニルまたはヘテロアリールとは、(1) フッ素、塩素、臭素、ヨウ素から選ばれるハロゲン、(2) メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、第3級ブチルなどから選ばれる炭素数1～4のアルキル、(3) メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、第3級ブトキシなどから選ばれる炭素数1～4のアルキルと酸素原子とから構成されるアルコキシ、(4) フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチルなどのハロアルキル、(5) ヒドロキシ、(6) アミノ、(7) デジメチルアミノ、ジエチルアミノ、N-メチル-N-エチルアミノ等から選ばれる炭素数1～4のアルキルを各々が独立に有するジアルキルアミノ、(8) ニトロなどの置換基を1つ以上有することのできるフェニル、チエニル、フリル、ビリジルなどを指す。R³、R⁴におけるアシルとはホルミル、アセチル、プロピオニル、シクロペタノイル、シクロヘキサノイル、ベンゾイル、ベンジルカルボニルなどから選ばれる炭素数1～4のアルキル、炭素数3～8のシクロアルキル、R¹における置換基を有してもよいフェニルまたはヘテロアリールにおいて挙げたような置換基を1つ以上有してもよいフェニル、チエニル、ビリジルなどのアリールもしくはヘテロアリールとカルボニルから構成される基を示す。

【0014】R¹、R²、R⁴におけるアリールアルキルとは炭素数1～4のアルキルとフェニルから構成され、ベンジル、2-フェニルエチル、1-フェニルエチル、3-フェニルプロピル、2-フェニルプロピルなどを示す。Aにおける任意の位置に置換基R³（R³は水素、アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノまたはアルキルアミノを示す。）を有することのできる炭素数1～4個を有する直鎖または分枝鎖状アルキレンとは、式

CH (R³)、

$\text{CH}_2 \text{CH}(\text{R}^3)$ 、
 $\text{CH}(\text{R}^3)\text{CH}_2$ 、
 $\text{CH}(\text{R}^3)\text{CH}_2\text{CH}_2$ 、
 $\text{CH}_2\text{CH}(\text{R}^3)\text{CH}_2$ 、
 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{R}^3)$ 、
 $\text{CH}(\text{R}^3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ 、
 $\text{CH}_2\text{CH}(\text{R}^3)\text{CH}_2\text{CH}_2$ 、
 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{R}^3)\text{CH}_2$ 、
 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{R}^3)$

などて表されるアルキレンが挙げられる。 R^3 、 R^3a におけるアルコキシとは、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、第3級ブトキシなどから選ばれる炭素数1～4のアルキルと酸素原子とから構成されるアルコキシをあげることができる。ジアルキルアミノとはジメチルアミノ、ジエチルアミノ、N-メチル-N-エチルアミノ等から選ばれる炭素数1～4のアルキルを各々が独立に有するジアルキルアミノをあげることができる。R⁴におけるアリールとはフェニル、ナフチルを、ヘテロアリールとはチエニル、フリル、ビリジルなどを挙げることができる。Bにおける任意の位置に置換基 R^3a (R^3a は水素、アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノまたはジアルキルアミノを示す。) を有することのできる炭素数1～4個を有する直鎖または分枝鎖状アルキレンとは、Aと同様のアルキレンが挙げられる。R^{3a}におけるアルキル、アルコキシ、アミノはR³と同様のものが挙げられる。

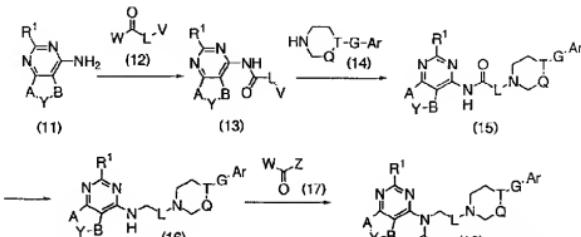
【0015】 Zにおける炭素数1～8のアルキルとしてはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、第2級ブチル、第3級ブチル、ベンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチルなどのアルキルを示す。炭素数3～8のシクロアルキルとはシクロローパン、シクロブタン、シクロペタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロオクタン等を示す。DとGにおける炭素数1～8個を有する直鎖または分枝鎖状アルキレン鎖とは、メチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン、オクタメチレン、メチルメチレン、ジメチルメチレン、1-メチルエチレン、2-メチルエチレン、1, 1-ジメチルエチレン、2, 2-ジメチルエチレン、エチルメチレン、ジエチルメチレン、1-エチルエチレン、2-エチルエチレン、1-メチルトリメチレン、1, 1-ジメチルトリメチレン、2-メチルトリメチレン、2, 2-ジメチルトリメチレン、3-メチルトリメチレン、3, 3-ジメチルトリメチレン、1-エチルトリメチレン、2-エチルトリメチレン、3-エチルトリメチレンなどを示す。A_rにおけるアリールとしてはフェニル、ナフチルまたは2-イソダニルなどを示す。ヘテロアリールとはその環内に異原子として1～2個の窒素、酸素、硫黄を有する5員環もしくは6員環の芳香環を示し、ビリジル、フリル、チエニル、ビリミジニルなどが挙げられる。縮合へ

テロアリールとはヘテロアリールとアリールもしくはヘテロアリール同士がお互いの環の一部を共有し縮合した構造を示し、1, 2-ベンズイソキサゾール-3-イル、1, 2-ベンズイソチアゾール-3-イル、インドール-3-イル、1-ベンゾフラン-3-イル、1-ペンゾチオフェン-3-イルなどが挙げられる。また、これららの置換基とは(1) フッ素、塩素、臭素、ヨウ素から選ばれるハロゲン、(2) メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、第3級ブチルなどから選ばれる炭素数1～4のアルキル、(3) メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、第3級ブトキシなどから選ばれる炭素数1～4のアルキルと酸素原子とから構成されるアルコキシ、(4) フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチルなどのハロアルキル、(5) ドロキシ、(6) アミノ、(7) ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、N-メチル-N-エチルアミノ等から選ばれる炭素数1～4のアルキルを各々が独立に有するジアルキルアミノ、(8) ニトロなどを示し、アリール、ヘテロアリールまたは縮合ヘテロアリール上に1個以上置換されていてもよい。

【0016】 R₃としては式(1)、(5)～(8)が好ましく、特に(7)がよい。R¹としては水素またはアルキルが好ましく、特に水素がよい。R²としては水素、アルキルまたはフェニルが好ましく、特にアルキルがよい。R³としては水素またはアルキルが好ましく、特に水素がよい。Aとしては炭素数1～4個の直鎖アルキレン、特にメチレン、エチレン、トリメチレンが好ましい。Yとしては存在しないか、酸素原子が好ましく、特に存在しないのがよい。Bとしてはエチレンが好ましい。Zは炭素数1～4個を有するアルキル、炭素数5～6個を有するシクロアルキル、置換基を有してもよいフェニルまたはヘテロアリールが好ましく、特に置換基を有してもよいフェニルがよい。Dとしてはエチレンが好ましい。Q-TとしてはCH₂-CまたはCH₂-Nが好ましい。Gは存在しないか、またはカルボニルが好ましく、特にカルボニルがよい。Q-TとGの組み合わせとしては、Q-TがCH₂-Cを示し、Gがカルボニルである組み合わせが好ましい。A_rは置換基を有してもよいアリールまたはヘテロアリールが好ましく、特にアルキル、アルコキシ、ハロゲンなどの置換基を1個以上有することのできるフェニル、ナフチル、チエニル、ビリジルがよい。

【0017】 一般式(1)の化合物およびその医薬上許容しうる塩としては無機酸(塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、硝酸など)または有機酸(酢酸、プロピオノ酸、コハク酸、グリコール酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、マレイイン酸、フマル酸、マタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、カントニアスルホン酸、アスコルビン酸など)との酸付加塩が挙げられる。また、化合物の結晶化を目的としてシ

ュ酸塩とすることもできる。一般式 (1) の化合物および水和物あるいはその医薬上容しうる塩は水和物あるいは溶媒和物の形で存在することもあるので、これらの水和物 (1/2 水和物、1/3 水和物、1 水和物、3/2 水和物、2 水和物、3 水和物など)、溶媒和物もまた本発明に包含される。また一般式 (1) の化合物が不斉原子を有する場合には少なくとも 2 種類の光学異性体が存在する。これらは光学異性体およびそのラセミ体もまた本発明に包含される。



ジャーナル・オブ・ヘテロサイクリック・ケミストリー (J. Heterocyclic Chem.) 第28巻, 513頁 (1991)、およびテトラヘドロン (Tetrahedron) 第23巻, 2081頁 (1967) に記載の方法に従い、一般式 (11) の化合物を得ることができる。一般式 (11) の化合物を反応の進行を妨げない溶媒 (塩化メチレン、クロロホルム、ベンゼン、トルエンなど) と適当な塩基 (炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウムなど) の1%～過飽和水溶液液中0℃～室温で一般式 (12) の化合物 (式中, Lは炭素数1～7個を有する直鎖または分枝鎖状アルキレン鎖を示す。Vは塩素、臭素、ヨウ素、メタンスルホニルオキシン、p-トルエンスルホニルオキシンなどの脱離基を示す。Wは塩素、臭素、ヨウ素、イミダゾールなどの活性エステルを形成する脱離基を示す。) と0.5～24時間反応させることによって一般式 (13) に示した化合物を得ることができる。一般式 (13) の化合物と一般式 (14) の化合物とを反応を妨げない溶媒中 (ジメチルホルムアミド、1, 3-ジメチル-2-イミダゾリジノン、アセトニトリル、水、トルエン、エタノールなど) と、それらの任意の混合溶媒など)、炭酸カリウム、水酸

本発明に含まれる。一般式(1)に含まれる本発明化合物は次の方によって合成することができる。反応式において、各記号の定義は特に示さない限り、前記と同様である。

1. Rが式 (1) の基である化合物の合成法

(1)

[0018]

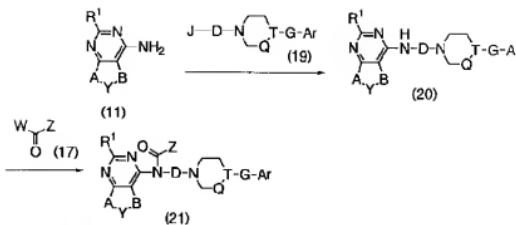
【化5】

化ナトリウム^Qを用いて第3級プロキシド、トリエチルアミン、ビリジン、ジメチルアミノビリジン等の塩基を用いて室温から100°Cで1~24時間反応させることにより一般式(15)に示した化合物を得ることができる。一般式(15)の化合物を反応の進行を妨げない溶媒中(テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテルなど)、適当な還元剤(ボラン、水素化カリウムアルミニウムなど)を用いて-7.8度から溶媒の還流温度で1~24時間反応することによって一般式(16)の化合物を得ることができる。一般式(16)の化合物を反応の進行を妨げない溶媒中(クロロフルム、二塩化メチレン、二塩化エチレン、ジメチルホルムアミド、トルエン、アセトニトリルなど)、適当な塩基(トリエチルアミン、ビリジン、水素化ナトリウム、水素化カリウムなど)を用いて一般式(17)の化合物と反応させることにより、一般式(18)の化合物を得ることができる。

(2)

[00191]

【化6】



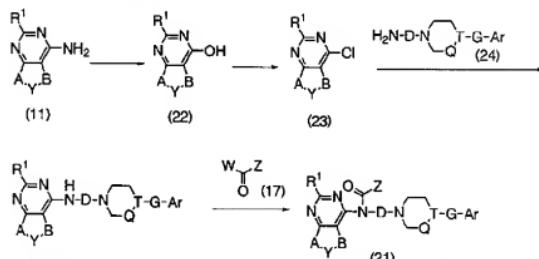
一般式（11）の化合物と一般式（19）の化合物（式中、Jは塩素、臭素、ヨウ素、メタンスルホニルオキシ、p-トルエンスルホニルオキシなどの脱離基を示す。）とを反応を妨げない溶媒中（ジメチルホルムアミド、1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノン、アセトニトリル、水、トルエン、またはそれらの任意の混合溶媒など）、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、カリウム第3級ブトキシド、トリエチルアミン、ビリジン、ジメチルアミノピリジン等の塩基を用いて室温から100°Cで1~24時間反応させることにより一般式（20）に示した化合物を得ることができる。一般式（20）の化

合物を反応の進行を妨げない溶媒中（クロロホルム、二塩化メチレン、二塩化エチレン、ジメチルホルムアミド、トルエン、アセトニトリルなど）、適当な塩基（トリエチルアミン、ビリジン、水素化ナトリウム、水素化カリウムなど）を用いて一般式（17）の化合物と反応させることにより、一般式（21）の化合物を得ることができる。

（3）

【0020】

【化7】



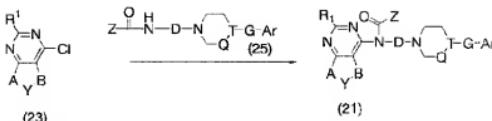
ジャーナル・オブ・ロサイクリック・ケミストリー（J. Heterocyclic Chem.）第28巻、513頁（1991）に記載の方法に従い、一般式（11）の化合物から一般式（22）に示した化合物が得られ、一般式（22）の化合物から一般式（23）に示した化合物が得られる。一般式（23）と一般式（24）の化合物との混合物とを反応を妨げない溶媒中（ジメチルホルムアミド、1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノン、アセトニトリル、水、トルエン、またはそれらの任意の混合溶媒など）、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、カリウム第3級ブトキシド、トリエチルアミン、ビリジン、ジメチルアミノピリジン等の塩基を用い

て室温から100°Cで1~24時間反応させることにより一般式（20）に示した化合物を得ることができる。一般式（20）の化合物を反応の進行を妨げない溶媒中（クロロホルム、二塩化メチレン、二塩化エチレン、ジメチルホルムアミド、トルエン、アセトニトリルなど）、適当な塩基（トリエチルアミン、ビリジン、水素化ナトリウムなど）を用いて一般式（17）の化合物と反応させることにより、一般式（21）の化合物を得ることができる。

（4）

【0021】

【化8】



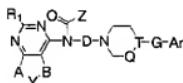
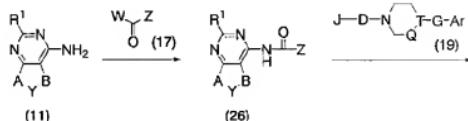
一般式 (23) の化合物と一般式 (25) の化合物とを反応の進行を妨げない溶媒中 (ジメチルホルムアミド、1, 3-ジメチル-2-イミダゾリジノン、アセトニトリル、またはそれらの任意の混合溶媒など) 、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、カリウム第3級ブトキシド、トリエチルアミン、ビリジン、ジメチルアミノビリジン

ン、水素化ナトリウム、水素化カリウム等の塩基を用いて室温から100°Cで1~24時間反応させることにより一般式 (21) に示した化合物を得ることができる。

(5)

【0022】

【化9】



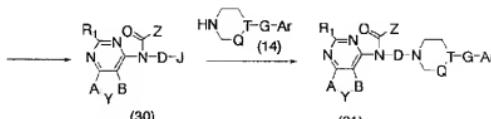
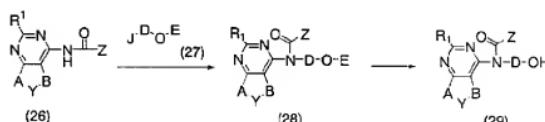
一般式 (11) の化合物と反応の進行を妨げない溶媒中 (クロロホルム、2-塩化メチレン、2-塩化エチレン、ジメチルホルムアミド、トルエン、アセトニトリルなど) 、適当な塩基 (トリエチルアミン、ビリジン、水素化ナトリウム、水素化カリウムなど) を用いて一般式 (17) の化合物と反応させることにより、一般式 (26) の化合物を得ることができる。一般式 (26) の化合物と一般式 (19) の化合物を反応の進行を妨げない溶媒中 (ジメチルホルムアミド、1, 3-ジメチル-2-イミダゾリジノン、アセトニトリル、またはそれらの

任意の混合溶媒など) 、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、カリウム第3級ブトキシド、トリエチルアミン、ビリジン、ジメチルアミノビリジン、水素化ナトリウム、水素化カリウム等の塩基を用いて室温から100°Cで1~24時間反応させることにより一般式 (21) に示した化合物を得ることができる。

(6)

【0023】

【化10】



一般式 (26) の化合物を反応の進行を妨げない溶媒中 (ジメチルホルムアミド、1, 3-ジメチル-2-イミダゾリジノン、アセトニトリル、またはそれらの任意の混合溶媒など) 、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、カリウム第3級ブトキシド、トリエチルアミン、ビリジ

ン、ジメチルアミノビリジン、水素化ナトリウム、水素化カリウム等の塩基を用いて一般式 (27) の化合物 (式中、E はテトラヒドロピラニルなどの1級アルコールの一般的な保護基を示す。) と反応させることにより、一般式 (28) の化合物を得ることができる。一般

式(28)の化合物を適当な酸(塩酸、p-トルエンスルホン酸、酢酸など)を用いて脱保護することで一般式(29)の化合物を得ることができる。一般式(29)の化合物を適当なハロゲン化剤(オキシ塩化リン、五塩化リン、塩化チオニル、三臭化リン、五臭化リンなど)もしくはスルホン酸ハライド(塩化メタンスルホニル、塩化p-トルエンスルホニルなど)を用いて反応の進行を妨げない溶媒中(クロロホルム、二塩化メチレン、二塩化エチレンなど)0℃～溶媒の還暉温度で1～24時間反応させることで一般式(30)の化合物を得ることができる。一般式(30)の化合物と一般式(14)の化合物とを反応を妨げない溶媒中(ジメチルホルムアミ

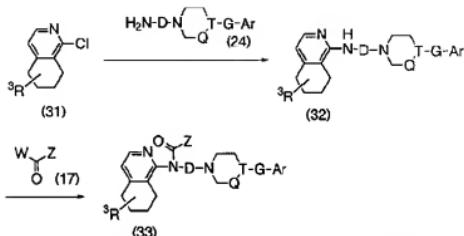
ド、1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノン、アセトニトリル、水、トルエン、またはそれらの任意の混合溶媒など)、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、カリウム第3級ブロキシド、トリエチルアミン、ピリジン、ジメチルアミノピリジン等の塩基を用いて室温から100℃で1～24時間反応させることにより一般式(21)に示した化合物を得ることができる。

2. Rが式(2)の基である化合物の合成法。

(1)

【0024】

【化11】



ファーマシューティカル・ブレッティン(Pharmaceutical Bull.)第2巻、72頁(1954)に記載の方法に従い、一般式(31)の化合物を得ることができる。一般式(31)の化合物と一般式(24)の化合物とを反応の進行を妨げない溶媒中(ジメチルホルムアミド、1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノン、アセトニトリル、またはそれらの任意の混合溶媒など)、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、カリウム第3級ブロキシド、トリエチルアミン、ピリジン、ジメチルアミノピリジン等の塩基を用いて室温から100℃で1～24時間反応させることにより一般式(32)に示した化合物を得ることができる。一般式(32)の

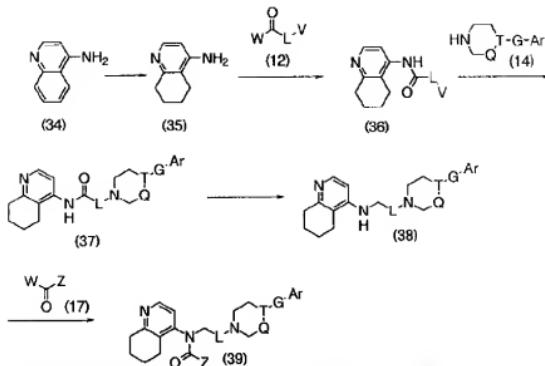
化合物を反応の進行を妨げない溶媒中(クロロホルム、二塩化メチレン、二塩化エチレン、ジメチルホルムアミド、トルエン、アセトニトリルなど)、適当な塩基(トリエチルアミン、ピリジン、水酸化ナトリウム、水素化カリウムなど)を用いて一般式(17)の化合物と反応させることにより、一般式(33)の化合物を得ることができる。

3. Rが式(3)の基である化合物の合成法。

(1)

【0025】

【化12】

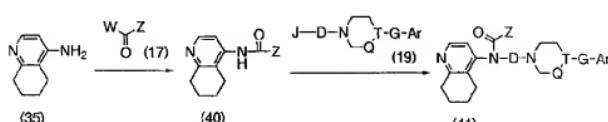


一般式（34）の化合物を適当な触媒（ニッケル、ラネニッケル、パラジウム-炭素、鉄）の存在下、酢酸、メタノール、エタノール、ブタノールなどの反応の進行を妨げない溶媒中で水素添加することによって一般式（35）の化合物を得ることができる。一般式（35）の化合物を反応の進行を妨げない溶媒（塩化メチレン、クロロホルム、ベンゼン、トルエンなど）と適当な塩基（炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウムなど）の1%～過飽和水溶液中0℃～室温で一般式（12）の化合物（式中、Lは炭素数1～7個を有する直鎖または分枝鎖状アルキレン鎖を示す、Vは塩素、臭素、ヨウ素、メタンスルホニルオキシ、p-トルエンスルホニルオキシなどの脱離基を示す、Wは塩素、臭素、ヨウ素、イミダゾールなどの活性エステルを形成する脱離基を示す。）と0.5～24時間反応させることによって一般式（36）に示した化合物を得ることができる。一般式（36）の化合物と一般式（14）の化合物とを反応を妨げない溶媒中（ジメチルホルムアミド、1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノン、アセトニトリル、水、トルエン、またはそれらの任意の混合溶媒など）、

炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、カリウム第3級ブトキシド、トリエチルアミン、ピリジン、ジメチルアミノピリジン等の塩基を用いて室温から100℃で1～24時間反応させることにより一般式（37）に示した化合物を得ることができる。一般式（37）の化合物を反応の進行を妨げない溶媒中（テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテルなど）、適当な還元剤（ボラン、水素化リチウムアルミニウムなど）を用いて-7～8℃から溶媒の還流温度で1～24時間反応することによって一般式（38）の化合物を得ることができる。一般式（38）の化合物を反応の進行を妨げない溶媒中（クロロホルム、二塩化メチレン、二塩化エチレン、ジメチルホルムアミド、トルエン、アセトニトリルなど）、適当な塩基（トリエチルアミン、ピリジン、水素化ナトリウム、水素化カリウムなど）を用いて一般式（17）の化合物と反応させることにより、一般式（39）の化合物を得ることができる。

【0 0 2 6】

【化13】

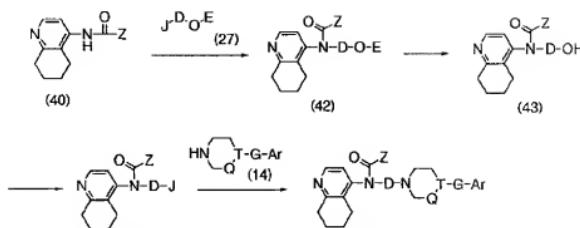


一般式（35）の化合物を反応の進行を妨げない溶媒中（クロロホルム、二塩化メチレン、二塩化エチレン、ジメチルホルムアミド、トルエン、アセトニトリルなど）、適当な塩基（トリエチルアミン、ピリジン、水素化ナトリウム、水素化カリウムなど）を用いて一般式（17）の化合物と反応させることにより、一般式（40）の化合物を得ることができる。一般式（40）の化

合物と一般式（19）の化合物を反応の進行を妨げない溶媒中（ジメチルホルムアミド、1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノン、アセトニトリル、またはそれらの任意の混合溶媒など）、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、カリウム第3級ブトキシド、トリエチルアミン、ピリジン、ジメチルアミノピリジン、水素化ナトリウム、水素化カリウム等の塩基を用いて室温から100℃で1

～2.4時間反応させることにより一般式(41)に示した化合物を得ることができる。

(3)



一般式(40)の化合物を反応の進行を妨げない溶媒中(ジメチルホルムアミド、1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノン、アセトニトリル、またはそれらの任意の混合溶媒など)、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、カリウム第3級ブトキシド、トリエチルアミン、ビリジン、ジメチルアミノビリジン、水酸化ナトリウム、水素化カリウム等の塩基を用いて一般式(27)の化合物(式中、Eはテトラヒドロビラニルなどの1級アルコールの一般的な保護基を示す。)と反応させることにより、一般式(42)の化合物を得ることができる。一般式(42)の化合物を適當な酸(塩酸、p-トルエンスルホン酸、酢酸など)を用いて脱保護することで一般式(43)の化合物を得ることができる。一般式(43)の化合物を適當なハロゲン化剤(オキシ塩化リン、五塩化リン、塩化チオニル、三臭化リン、五臭化リンなど)もしくはスルホン酸ハライド(塩化メタンスルホニル、塩化p-トルエンスルホニルなど)を用いて反応の進行

【0027】

【化14】

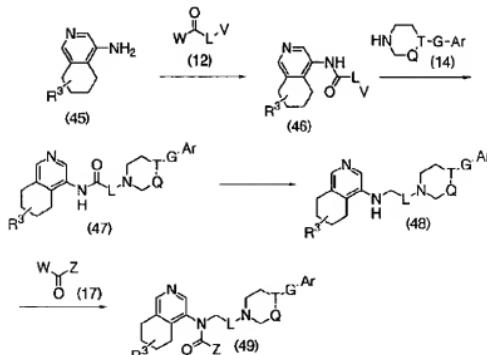
を妨げない溶媒中(クロロホルム、二塩化メチレン、二塩化エチレンなど)0℃～溶媒の還流温度で1～2.4時間反応させることで一般式(44)の化合物を得ることができる。一般式(44)の化合物と一般式(14)の化合物とを反応を妨げない溶媒中(ジメチルホルムアミド、1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノン、アセトニトリル、水、トルエン、またはそれらの任意の混合溶媒など)、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、カリウム第3級ブトキシド、トリエチルアミン、ビリジン、ジメチルアミノビリジン等の塩基を用いて室温から100℃で1～2.4時間反応させることにより一般式(41)に示した化合物を得ることができる。

4. Rが式(4)の基である化合物の合成法。

(1)

【0028】

【化15】



Pharmaceutical Bulletin (Pharmaceutical Bull.) 第2卷, 72頁 (19

54)に記載の方法に従い、一般式(45)の化合物を得ることができる。一般式(45)の化合物を反応の進

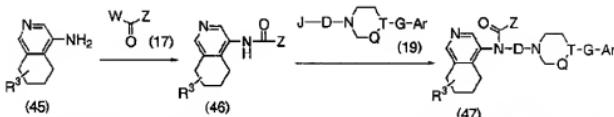
行を妨げない溶媒（塩化メチレン、クロロホルム、ベンゼン、トルエンなど）と適当な塩基（重曹、炭酸カリウム、炭酸ナトリウムなど）の1%～過飽和水溶液中0℃～室温で一般式（12）の化合物（式中、Lは炭素数1～7個を有する直鎖または分枝鎖状アルキレン鎖を示す。Wは塩素、臭素、ヨウ素、メタンスルホニルオキシ、p-トルエンスルホニルオキシなどの脱離基を示す。Wは塩素、臭素、ヨウ素、イミダゾールなどの活性エスチルを形成する脱離基を示す。）と0.5～2.4時間反応させることによって一般式（46）に示した化合物を得ることができる。一般式（46）の化合物と一般式（14）の化合物とを反応を妨げない溶媒中（ジメチルホルムアミド、1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノン、アセトニトリル、水、トルエン、またはそれらの任意の混合溶媒など）、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、カリウム第3級ブトキシド、トリエチルアミン、ビリジン、ジメチルアミノピリジン等の塩基を用いて室温から100℃で1～24時間反応させることにより一般

式（47）に示した化合物を得ることができる。一般式（47）の化合物を反応の進行を妨げない溶媒中（テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテルなど）、適当な還元剤（ボラン、水素化リチウムアルミニウムなど）を用いて-7～8℃から溶媒の還流温度で1時間～24時間反応させることによって一般式（48）の化合物を得ることができる。一般式（48）の化合物を反応の進行を妨げない溶媒中（クロロホルム、二塩化メチレン、二塩化エチレン、ジメチルホルムアミド、トルエン、アセトニトリルなど）、適当な塩基（トリエチルアミン、ビリジン、水素化ナトリウム、水素化カリウムなど）を用いて一般式（17）の化合物と反応させることにより、一般式（49）の化合物を得ることができる。

(2)

【0029】

【化16】



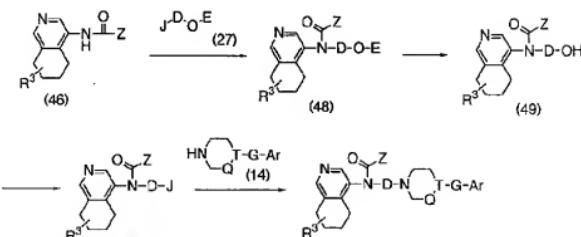
一般式（45）の化合物を反応の進行を妨げない溶媒中（クロロホルム、二塩化メチレン、二塩化エチレン、ジメチルホルムアミド、トルエン、アセトニトリルなど）、適当な塩基（トリエチルアミン、ビリジン、水素化ナトリウム、水素化カリウム等の塩基を用いて室温から100℃で1～24時間反応させることにより一般式（47）に示した化合物を得ることができる。

任意の混合溶媒など）、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、カリウム第3級ブトキシド、トリエチルアミン、ビリジン、ジメチルアミノピリジン、水素化ナトリウム、水素化カリウム等の塩基を用いて室温から100℃で1～24時間反応させることにより一般式（47）に示した化合物を得ることができる。

(3)

【0030】

【化17】



一般式（46）の化合物を反応の進行を妨げない溶媒中（ジメチルホルムアミド、1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノン、アセトニトリル、またはそれらの任意の混合溶媒など）、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、カリウム第3級ブトキシド、トリエチルアミン、ビリジ

ン（47）ジメチルアミノピリジン、水素化ナトリウム、水素化カリウム等の塩基を用いて一般式（27）の化合物（式中、Eはテトラヒドロピラニルなどの1級アルコールの一般的な保護基を示す。）と反応させることにより、一般式（48）の化合物を得ることができる。一般

式(48)の化合物を適当な酸(塩酸、p-トルエンスルホン酸、酢酸など)を用いて脱保護することで一般式(49)の化合物を得ることができる。一般式(49)の化合物を適当なハログン化剤(オキシ塩化リン、五塩化リン、塩化チオニル、三臭化リン、五臭化リンなど)もしくはスルホン酸ハライド(塩化メタンスルホニル、塩化p-トルエンスルホニルなど)を用いて反応の進行を妨げない溶媒中(クロロホルム、二塩化メチレン、二塩化エチレンなど)0℃～溶媒の還流温度で1～24時間反応させることで一般式(50)の化合物を得ることができる。一般式(50)の化合物と一般式(14)の化合物とを反応を妨げない溶媒中(ジメチルホルムアミド)

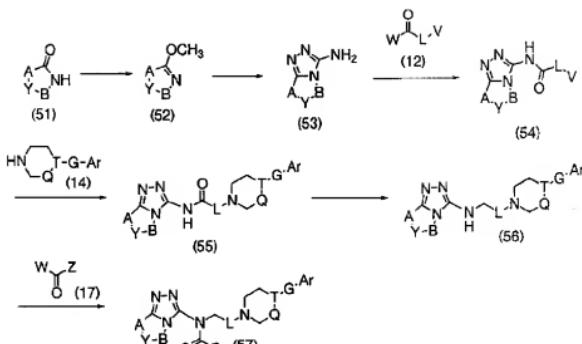
ド、1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノン、アセトニトリル、水、トルエン、またはそれらの任意の混合溶媒など)、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、カリウム第3級ブトキシド、トリエチルアミン、ピリジン、ジメチルアミノピリジン等の塩基を用いて室温から100℃で1～24時間反応させることにより一般式(47)に示した化合物を得ることができる。

5. Rが式(5)の基である化合物の合成法。

(1)

【0031】

【化18】



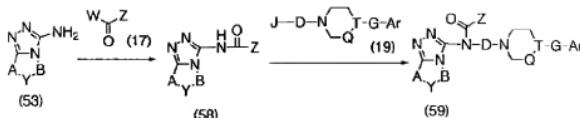
一般式(51)の化合物を適当な溶媒(ベンゼン、トルエン、キシレン、またはこれらの任意の混合溶媒)中、ジメチル硫酸と溶媒の還流温度で反応させることにより、一般式(52)の化合物が得られる。一般式(52)の化合物を適当な溶媒(メタノール、エタノール、ブタノール、イソブロパノールまたはこれらの任意の混合溶媒など)中、セミカルバジドの存在下で室温から溶媒の還流温度で1～24時間反応させることにより一般式(53)の化合物が得られる。一般式(53)の化合物を反応の進行を妨げない溶媒(塩化メチレン、クロロホルム、ベンゼン、トルエンなど)と適当な塩基(炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウムなど)の1%～過飽和水溶液中0℃～室温で一般式(12)の化合物(式中、Lは炭素数1～7個を有する直鎖または分枝鎖状アルキレン鎖を示す。Vは塩素、臭素、ヨウ素、メタンスルホニルオキシ、p-トルエンスルホニルオキシなどの脱離基を示す。Wは塩素、臭素、ヨウ素、イミダゾールなどの活性エステルを形成する脱離基を示す。)と0.5～24時間反応させることによって一般式(54)に示した化合物を得ることができる。一般式(54)の化合物と一般式(14)の化合物とを反応を妨げない溶媒中(ジメチルホルムアミド、1,3-ジメ

チル-2-イミダゾリジノン、アセトニトリル、水、トルエン、またはそれらの任意の混合溶媒など)、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、カリウム第3級ブトキシド、トリエチルアミン、ピリジン、ジメチルアミノピリジン等の塩基を用いて室温から100℃で1～24時間反応させることにより一般式(55)に示した化合物を得ることができる。一般式(55)の化合物を反応の進行を妨げない溶媒中(テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテルなど)、適当な還元剤(ボラン、水素化チウムアルミニウムなど)を用いて-78℃から溶媒の還流温度で1～24時間反応することによって一般式(56)の化合物を得ることができる。一般式(56)の化合物を反応の進行を妨げない溶媒中(クロロホルム、二塩化メチレン、二塩化エチレン、ジメチルホルムアミド、トルエン、アセトニトリルなど)、適当な塩基(トリエチルアミン、ピリジン、水素化ナトリウム、水素化カリウムなど)を用いて一般式(17)の化合物と反応させることにより、一般式(57)の化合物を得ることができる。

(2)

【0032】

【化19】

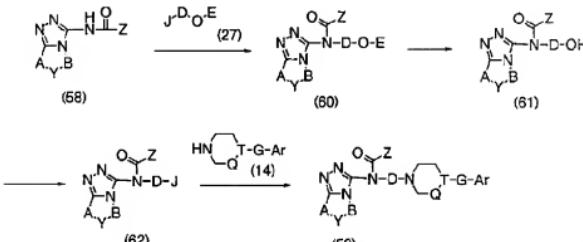


一般式(5-3)の化合物を反応の進行を妨げない溶媒中(クロロホルム、二塩化メチレン、二塩化エチレン、ジメチルホルムアミド、トルエン、アセトニトリルなど)、適当な塩基(トリエチルアミン、ピリジン、水素化ナトリウム、水素化カリウムなど)を用いて一般式(5-7)の化合物と反応させることにより、一般式(5-8)の化合物を得ることができる。一般式(5-8)の化合物と一般式(1-9)の化合物を反応の進行を妨げない溶媒中(ジメチルホルムアミド、1,3-ジメチル-2-イミダゾリジンノン、アセトニトリル、またはそれらの

任意の混合溶媒など)、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、カリウム第3級ブトキシド、トリエチルアミン、ビリジン、ジメチルアミノビリジン、水素化ナトリウム、水素化カリウム等の塩基を用いて室温から100°Cで1~24時間反応させることにより一般式(5.9)に示した化合物を得ることができる。

(3)

[0 0 3 3]



一般式 (58) の化合物を反応の進行を妨げない溶媒中 (ジメチルホルムアミド、1, 3-ジメチル-2-イミダゾリジン、アセトニトリル、またはそれらの任意の混合溶媒など)、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、カリウム第3級ブタキシド、トリエチルアミン、ビリジン、ジメチルアミノピリジン、水酸化ナトリウム、水素化カリウム等の塩基を用いて一般式 (27) の化合物 (式中、E はテトラヒドロピラニルなどの1級アルコールの一般的な保護基を示す。) と反応させることにより、一般式 (60) の化合物を得ることができる。一般式 (60) の化合物を適当な酸 (塩酸、p-トルエンスルホン酸、酢酸など) を用いて脱保護することで一般式 (61) の化合物を得ることができる。一般式 (61) の化合物を適当なハロゲン化剤 (オキシ塩化リン、五塩化リン、塩化チオニル、三臭化リン、五臭化リんなど) もしくはスルホン酸ハライド (塩化メタンスルホニル、塩化四トルエンスルホニルなど) を用いて反応の進行

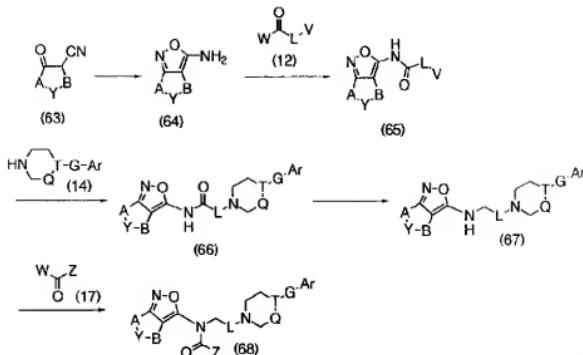
を妨げない溶媒中（クロロホルム、二塩化メチレン、二塩化エチレンなど）0℃～溶媒の還流温度で1～24時間反応させることで一般式（62）の化合物を得ることができる。一般式（62）の化合物と一般式（14）の化合物とを反応を妨げない溶媒中（ジメチルホルムアミド、1, 3-ジメチル-2-イミダゾリジノン、アセトニトリル、水、トルエン、またはそれらの任意の混合溶媒など）、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、カリウム第3級ブチドリ、トリエチルアミン、ピリジン、ジメチルアミノピリジン等の塩基を用いて室温から100℃で1～24時間反応させることにより一般式（59）に示した化合物を得ることができる。

6. Rが式 (6) の基である化合物の合成法。

(1)

[0034]

【化 21】



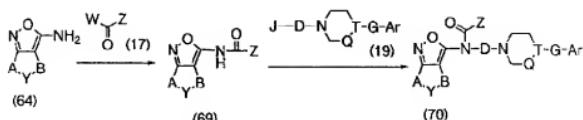
一般式（63）の化合物を水酸化ナトリウム水溶液中、塩酸ヒドロキシルアミンと室温で1～2.4時間反応することによって一般式（64）に示した化合物を得ることができる。一般式（64）の化合物を反応の進行を妨げない溶媒（塩化メチレン、クロロホルム、ベンゼン、トルエンなど）と適当な塩基（炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウムなど）の1%～過飽和水溶液中0℃～室温で一般式（12）の化合物（式中、Lは炭素数1～7個を有する直鎖または分枝鎖状ホルキレン鎖を示す。Vは塩素、臭素、ヨウ素、メタンスルホニルオキシ、p-トルエンスルホニルオキシなどの脱離基を示す。Wは塩素、臭素、ヨウ素、イミダゾールなどの活性エステルを形成する脱離基を示す。）と0.5～2.4時間反応させることによって一般式（65）に示した化合物を得ることができる。一般式（65）の化合物と一般式（14）の化合物とを反応を妨げない溶媒中（ジメチルホルムアミド、1, 3-ジメチル-2-イミダゾリジノン、アセトニトリル、水、トルエン、またはそれらの任意の混合溶媒など）、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、カリウム第3級ブロキシド、トリエチルアミン、ビ

リジン、ジメチルアミノビリジン等の塩基を用いて室温から100℃で1～2.4時間反応させることにより一般式（66）に示した化合物を得ることができる。一般式（66）の化合物を反応の進行を妨げない溶媒中（テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテルなど）、適当な還元剤（ボラン、水素化リチウムアルミニウムなど）を用いて-78℃から溶媒の還流温度で1～2.4時間反応することによって一般式（67）の化合物を得ることができる。一般式（67）の化合物を反応の進行を妨げない溶媒中（クロロホルム、二塩化メチレン、二塩化エチレン、ジメチルホルムアミド、トルエン、アセトニトリルなど）、適当な塩基（トリエチルアミン、ビリジン、水素化ナトリウム、水素化カリウムなど）を用いて一般式（17）の化合物と反応させることにより、一般式（68）の化合物を得ることができる。

(2)

【0035】

【化22】

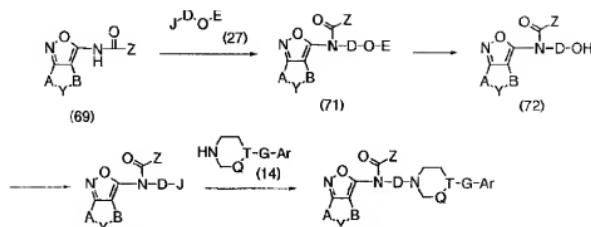


一般式（64）の化合物を反応の進行を妨げない溶媒中（クロロホルム、二塩化メチレン、二塩化エチレン、ジメチルホルムアミド、トルエン、アセトニトリルなど）、適当な塩基（トリエチルアミン、ビリジン、水素化ナトリウム、水素化カリウムなど）を用いて一般式（17）の化合物と反応させることにより、一般式（69）の化合物を得ることができる。一般式（69）の化

合物と一般式（19）の化合物を反応の進行を妨げない溶媒中（ジメチルホルムアミド、1, 3-ジメチル-2-イミダゾリジノン、アセトニトリル、またはそれらの任意の混合溶媒など）、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、カリウム第3級ブロキシド、トリエチルアミン、ビリジン、ジメチルアミノビリジン、水素化ナトリウム、水素化カリウム等の塩基を用いて室温から100℃で1

～24時間反応させることにより一般式(70)に示した化合物を得ることができる。

(3)



一般式(69)の化合物を反応の進行を妨げない溶媒中(ジメチルホルムアミド、1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノン、アセトニトリル、またはそれらの任意の混合溶媒など)、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、カリウム第3級ブトキシド、トリエチルアミン、ピリジン、ジメチルアミノピリジン、水酸化ナトリウム、水素化カリウム等の塩基を用いて一般式(27)の化合物(式中、Eはテトラヒドロビラニルなどの1級アルコールの一般的な保護基を示す。)と反応させることにより、一般式(71)の化合物を得ることができる。一般式(71)の化合物を適當な酸(塩酸、p-トルエンスルホン酸、酢酸など)を用いて脱保護することで一般式(72)の化合物を得ることができる。一般式(72)の化合物を適當なハロゲン化剤(オキシ塩化リン、五塩化リン、塩化チオニル、三臭化リン、五臭化リンなど)もしくはスルホン酸ハライド(塩化メタンスルホニル、塩化p-トルエンスルホニルなど)を用いて反応の進行

【0036】

【化23】

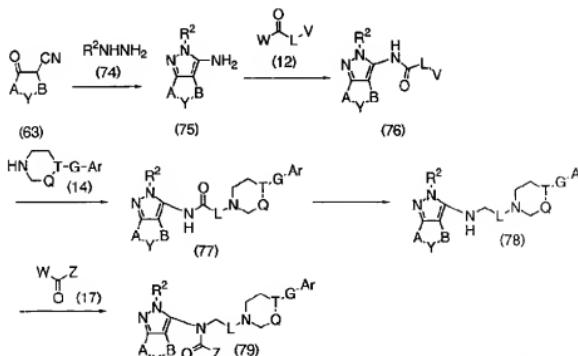
【0037】

【化24】

を妨げない溶媒中(クロロホルム、二塩化メチレン、二塩化エチレンなど)0℃～溶媒の還流温度で1～24時間反応させることで一般式(73)の化合物を得ることができる。一般式(73)の化合物と一般式(14)の化合物とを反応を妨げない溶媒中(ジメチルホルムアミド、1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノン、アセトニトリル、水、トルエン、またはそれらの任意の混合溶媒など)、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、カリウム第3級ブトキシド、トリエチルアミン、ピリジン、ジメチルアミノピリジン等の塩基を用いて室温から100℃で1～24時間反応させることにより一般式(70)に示した化合物を得ることができる。

7. Rが式(7)の基である化合物の合成法。

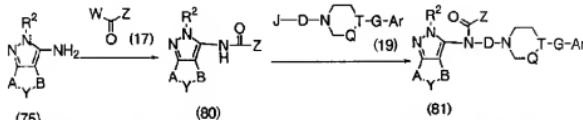
(1)



一般式(63)の化合物を反応の進行を妨げない溶媒中(メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパ

ノール、ブタノール、第3級ブチルアルコールなど)、一般式(74)の化合物と室温～溶媒の還流温度で1～

2~4時間反応することによって一般式(75)に示した化合物を得ることができる。一般式(75)の化合物を反応の進行を妨げない溶媒(塩化メチレン、クロロホルム、ベンゼン、トルエンなど)と適当な塩基(炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウムなど)の1~6%~過飽和水溶液中0~室温で一般式(12)の化合物(式中、Lは炭素数1~7個を有する直鎖または分枝鎖状アルキレン鎖を示す。Wは塩素、臭素、ヨウ素、メタンスルホニルオキシ、p-トルエンスルホニルオキシなどの脱離基を示す。Wは塩素、臭素、ヨウ素、イミダゾールなどの活性エステルを形成する脱離基を示す。)と0.5~2~4時間反応させることによって一般式(76)に示した化合物を得ることができる。一般式(76)の化合物と一般式(14)の化合物とを反応を妨げない溶媒中(ジメチルホルムアミド、1, 3-ジメチル-2-イミダゾリジノン、アセトニトリル、水、トルエン、またはそれらの任意の混合溶媒など)、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、カリウム第3級ブтокシド、トリエチルアミン、ピリジン、ジメチルアミノピリジン等



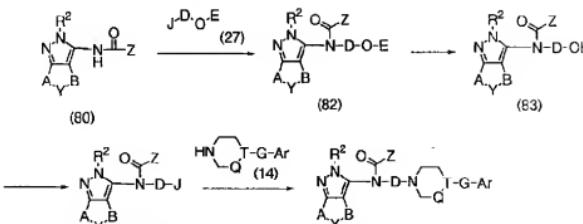
一般式(75)の化合物を反応の進行を妨げない溶媒中(クロロホルム、二塩化メチレン、二塩化エチレン、ジメチルホルムアミド、トルエン、アセトニトリルなど)、適当な塩基(トリエチルアミン、ピリジン、水素化ナトリウム、水素化カリウムなど)を用いて一般式(17)の化合物と反応させることにより、一般式(80)の化合物を得ることができる。一般式(80)の化合物と一般式(19)の化合物を反応の進行を妨げない溶媒中(ジメチルホルムアミド、1, 3-ジメチル-2-イミダゾリジノン、アセトニトリル、またはそれらの

の塩基を用いて室温から100°Cで1~2~4時間反応させることにより一般式(77)に示した化合物を得ることができる。一般式(77)の化合物を反応の進行を妨げない溶媒中(テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテルなど)、適当な還元剤(ボラン、水素化リチウムアルミニウムなど)を用いて-7~8°Cから溶媒の還流温度で1~2~4時間反応させることによって一般式(78)の化合物を得ることができる。一般式(78)の化合物を反応の進行を妨げない溶媒中(クロロホルム、二塩化メチレン、二塩化エチレン、ジメチルホルムアミド、トルエン、アセトニトリルなど)、適当な塩基(トリエチルアミン、ピリジン、水素化ナトリウム、水素化カリウムなど)を用いて一般式(17)の化合物と反応させることにより、一般式(79)の化合物を得ることができる。

(2)

【0038】

【化25】



一般式(80)の化合物を反応の進行を妨げない溶媒中(ジメチルホルムアミド、1, 3-ジメチル-2-イミダゾリジノン、アセトニトリル、またはそれらの任意の混合溶媒など)、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、カリウム第3級ブтокシド、トリエチルアミン、ピリジン、ジメチルアミノピリジン、水素化ナトリウム、水素化カリウム等の塩基を用いて一般式(27)の化合物(式中、Eはテトラヒドロピラニルなどの1級アルコ

リ(64)、第3級ブтокシド、トリエチルアミン、ピリジン、ジメチルアミノピリジン、水素化ナトリウム、水素化カリウム等の塩基を用いて一般式(27)の化合物(式中、Eはテトラヒドロピラニルなどの1級アルコ

ルの一般的な保護基を示す。) と反応させることにより、一般式 (8 2) の化合物を得ることができる。一般式 (8 2) の化合物を適當な酸 (塩酸、p-トルエンスルホン酸、酢酸など) を用いて脱保護することで一般式 (8 3) の化合物を得ることができる。一般式 (8 3) の化合物を適當なハロゲン化剤 (オキシ塩化リン、五塩化リン、塩化チオニル、三臭化リン、五臭化リンなど) もしくはスルホン酸ハライド (塩化メタンスルホニル、塩化p-トルエンスルホニルなど) を用いて反応の進行を妨げない溶媒中 (クロロホルム、二塩化メチレン、二塩化エチレンなど) 0°C～溶媒の還流温度で 1～24 時間反応させることで一般式 (8 4) の化合物を得ることができる。一般式 (8 4) の化合物と一般式 (1 4) の

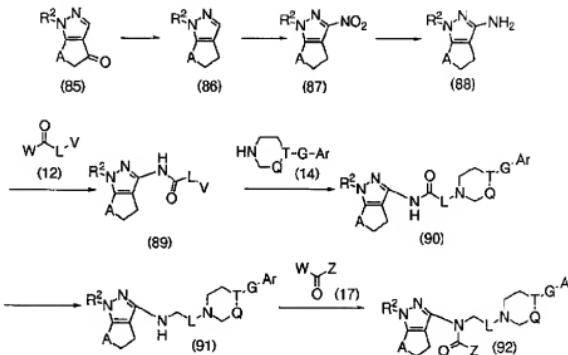
化合物とを反応を妨げない溶媒中 (ジメチルホルムアミド、1, 3-ジメチル-2-イミダゾリジノン、アセトニトリル、水、トルエン、またはそれらの任意の混合溶媒など) 、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、カリウム第3級ブтокシド、トリエチルアミン、ピリジン、ジメチルアミノピリジン等の塩基を用いて室温から 100°C で 1～24 時間反応させることにより一般式 (8 1) に示した化合物を得ることができる。

8. Rが式 (8) の基である化合物の合成法。

(1)

【0040】

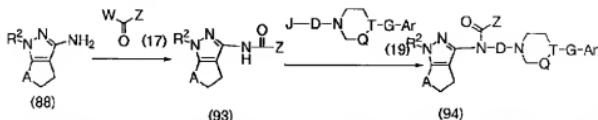
【化27】



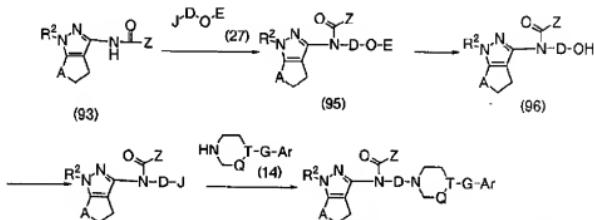
ジャーナル・オブ・ヘテロサイクリック・ケミストリー (J. Heterocyclic Chem.) 第 19 卷、1355 頁 (1982) 記載の方法に従って得られる一般式 (8 5) の化合物を反応の進行を妨げない溶媒 (メタノール、エタノール、ブロノール、ブタノール、エチレンジグリコール、ジエチレングリコール、またはその任意の混合溶媒など) 中、ヒドラジンおよび塩基 (水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなど) の存在下で 1～24 時間加熱することで一般式 (8 6) の化合物を得ることができる。一般式 (8 6) の化合物を濃硫酸 (硫酸および硝酸の任意の混合物) と氷冷下～室温で反応させることで一般式 (8 7) の化合物を得ることができる。一般式 (8 7) の化合物を塩酸もしくは酢酸の存在下、鉄粉を加えて室温～溶媒の還流温度で 1～24 時間反応させることによって一般式 (8 8) の化合物を得ることができる。一般式 (8 8) の化合物を反応の進行を妨げない溶媒 (塩化メチレン、クロロホルム、ベンゼン、トルエンなど) と適當な塩基 (炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウムなど) の 1%～過飽和水溶液中 0°C～室温で一般式 (1 2) の化合物 (式

中、L は炭素数 1～7 個を有する直鎖または分枝鎖状アルキレン鎖を示す。V は塩素、臭素、ヨウ素、メタンスルホニルオキシ、p-トルエンスルホニルオキシなどの脱離基を示す。W は塩素、臭素、ヨウ素、イミダゾールなどの活性エヌテルを形成する脱離基を示す。) と 0.5～2.4 時間反応させることによって一般式 (8 9) に示した化合物を得ることができる。一般式 (8 9) の化合物と一般式 (1 4) の化合物とを反応を妨げない溶媒中 (ジメチルホルムアミド、1, 3-ジメチル-2-イミダゾリジノン、アセトニトリル、水、トルエン、またはそれらの任意の混合溶媒など) 、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、カリウム第3級ブтокシド、トリエチルアミン、ピリジン、ジメチルアミノピリジン等の塩基を用いて室温から 100°C で 1～24 時間反応させることにより一般式 (9 0) に示した化合物を得ることができる。一般式 (9 0) の化合物を反応の進行を妨げない溶媒中 (テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテルなど) 、適當な還元剤 (ボラン、水素化リチウムアルミニウムなど) を用いて -7.8°C から溶媒の還流温度で 1～24 時間反応することによって一般

式(9.1)の化合物を得ることができる。一般式(9.1)の化合物を反応の進行を妨げない溶媒中(クロロホルム、二塩化メチレン、二塩化エチレン、ジメチルホルムアミド、トルエン、アセトニトリルなど)、適当な塩基(トリエチルアミン、ピリジン、水素化ナトリウム、水素化カリウムなど)を用いて一般式(1.7)の化合物



一般式 (8 8) の化合物を反応の進行を妨げない溶媒中 (クロロホルム、二塩化メチレン、二塩化エチレン、ジメチルホルムアミド、トルエン、アセトニトリルなど)、適当な塩基 (トリエチルアミン、ピリジン、水素化ナトリウム、水素化カリウムなど) を用いて一般式 (1 7) の化合物と反応させることにより、一般式 (9 3) の化合物を得ることができる。一般式 (9 3) の化合物と一般式 (1 9) の化合物を反応の進行を妨げない溶媒中 (ジメチルホルムアミド、1, 3-ジメチル-2-イミダゾリジン、アセトニトリル、またはそれらの



一般式 (9 3) の化合物を反応の進行を妨げない溶媒中 (ジメチルホルムアミド、1, 3-ジメチル-2-イミダゾリジン、アセトニトリル、またはそれらの任意の混合溶媒など)、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、カリウム第3級ブタキンド、トリエチルアミン、ビリジン、ジメチルアミノビリジン、水素化ナトリウム、水素化カリウム等の塩基を用いて一般式 (2 7) の化合物 (式中、E はテトラヒドロピラニルなどの1級アルコールの一般的な保護基を示す) と反応させることにより、一般式 (9 5) の化合物を得ることができる。一般式 (9 5) の化合物を適当な酸 (塩酸、p-トルエンスルホン酸、酢酸など) を用いて脱保護することで一般式 (9 6) の化合物を得ることができる。一般式 (9 6) の化合物を適当なハロゲン化剤 (オキシ塩化リン、五塩化リン、塩化チオニン、三氯化リン、五氯化リんなど) もしくはスルホン酸ハイド (塩化メターンスルホニル、塩化p-トルエンスルホニルなど) を用いて反応の進行

と反応させることにより、一般式 (92) の化合物を得ることができる。

(2)

[0 0 4 1]

【化28】

任意の混合溶媒など)、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、カリウム第3級ブトキシド、トリエチルアミン、ビリジン、ジメチルアミノビリジン、水素化ナトリウム、水素化カリウム等の塩基を用いて室温から100°Cで1~2.4時間反応させることにより一般式(9-4)に示した化合物を得ることができる。

(3)

[0 0 4 2]

【化29】

を妨げない溶媒中（クロロホルム、二塩化メチレン、二塩化エチレンなど）0℃～溶媒の還流温度で1～24時間反応させることで一般式（9-7）の化合物を得ることができる。一般式（9-7）の化合物と一般式（1-4）の化合物とを反応を妨げない溶媒中（ジメチルホルムアミド、1, 3-ジメチル-2-イミダゾリジノン、アセトニトリル、水、トルエン、またはそれらの任意の混合溶媒など）、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、カリウム第3級ブキシド、トリエチルアミン、ピリジン、ジメチルアミノピリジン等の塩基を用いて室温から100℃で1～24時間反応させることにより一般式（9-4）に示した化合物を得ることができる。

【0043】このようにして得られる本発明化合物は再結晶法、カラムクロマト法などの常法により単離精製することができる。得られる生成物がラセミ体であるときは、たとえば光学活性な酸との塩の分別再結晶により、もしくは光学活性な粗体を充填したカラムを通してこ

より、所望の光学活性体に分割することができる。個々のジアステレオマーは分別結晶化、クロマトグラフィーなどの手段によって分離することができる。これらは光学活性な原料化合物などを用いることによっても得られる。また、立体異性体は再結晶法、カラムクロマト法などにより簡単にオーバーすることができる。

インなどの抗酸化剤、崩壊剤、結合剤、増粘剤、緩衝剤、甘味付与剤、フレーバー付与剤、パーフューム剤などがあげられる。錠剤および錠剤はさらにエンテリップコーキングされて製造されることもある。経口投与用の液剤は、医薬として許容されるエマルジョン剤、シロップ剤、エリキシル剤、懸濁剤、溶液剤などがあげられ、それらは当該分野で普通にいられる不活性希釈剤たとえは水を含んでよい。

【0045】一般式(1)の化合物、光学異性体またはその医薬上許容しうる塩は強力な5-HT₂受容体拮抗作用を有し、血小板凝集抑制作用のほか粘滑消済機能改善作用を併せ持つ。従って、本発明化合物は血栓栓塞性症、慢性的動脈閉塞症、虚血性心疾患、脳血管障害、末梢循環障害、片頭痛、糖尿病性末梢神経障害、帶状疱疹後神経痛などの疾患の治療薬として有効である。投与量は年齢、体重、一般的な健康状態、性別、食事、投与時間、投与方法、排泄速度、薬物の組合せ、患者のその時に治療を行っている病状の程度に応じ、それらあるいはその他の要因を考慮して決められる。本発明化合物、その光学異性体またはその医薬上許容しうる塩は、低毒性で安全に使用することができ、その1日の投与量は、患者の状態や体重、化合物の種類、投与経路などによって異なるが、たとえば非経口的には皮下、静脈内、筋肉内または直腸内に、約0.1～50mg/人/日、好ましくは0.1～20mg/人/日投与され、また経口的には約0.1～150mg/人/日、好ましくは0.1～1.0mg/人/日投与されることが望ましい。

[0046]

【実施例】以下、本発明を原料合成例、実施例、製剤処方例および実験例により詳細に説明するが、本発明はこれらにより何ら限定されるものではない。

原料合成例 1

2-シアノシクロヘキサノン 8. 0 g をホルムアミド 1 0 0 m l 中に溶解させ、1 6 0 °C で加热した。反応終了後、反応液を室温まで冷却し、酰和炭酸カリウム水溶液中に注ぎ込んだ。クロロホルムで 3 回抽出し、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させた。有機層を濾過し、溶媒を減圧留出した。析出した結晶を濾取し、イソプロピルアルコールで洗浄し、4-アミノ-5, 6, 7, 8-テトラハイドロキナザリン 5. 1 g を得た。融点 2 1 6 - 2 2 0 °C

【0047】原料合成例2

4-アミノ-5, 6, 7, 8-テトラハイドロキナゾリン-10 g を 3.5% 塩酸 200 m l に溶解させ、24時間加热還流した。反応終了後、反応液に炭酸カリウムを加えてアルカリ性とし、クロロホルムで抽出し、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させた。有機層を濾過し、溶媒を減圧除去した。析出した結晶を濾取し、イソプロピルエーテルで洗浄し、4-ヒドロキシ-5, 6, 7, 8-テトラハイドロキナゾリン-8, 5 g を得た。収率 1.6%。

-165°C

原料合成例3

4-ヒドロキシ-5, 6, 7, 8-テトラハイドロキナゾリン-8. 0 g をオキシ塩化リン 0.1 m l に溶解させ、3時間加熱還流した。反応終了後、反応液を氷水中にあけ、炭酸カリウムを加えてアルカリ性とした。クロロホルムで抽出し、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させた。有機層を濾過し、溶媒を減圧留去した。析出した結晶を濾取し、イソプロピルエーテルで洗浄し、4-クロロ-5, 6, 7, 8-テトラハイドロキナゾリン-6. 6 gを得た。融点 78-80°C

原料合成例4

4-アミノ-5, 6, 7, 8-テトラハイドロキナゾリン-7. 0 g をクロロホルム 1.00 m l と炭酸カリウム水溶液 1.00 m l に溶解し、冰水下激しく攪拌しながらクロロアセチルクロリド 3. 2 m l を滴下した。次いで有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧で留去した。析出した結晶を濾取し、N-(5, 6, 7, 8-テトラハイドロキナゾリン-4-イル) -2-クロロアセチミド 8. 2 gを得た。融点 220°C

【0048】原料合成例5

N-(5, 6, 7, 8-テトラハイドロキナゾリン-4-イル) -2-クロロアセトアミド 3. 4 g と N-(4-クロロフェニル) ピペラジン塩酸塩 3. 5 g をジメチルホルムアミド 3.01 m l 中、炭酸カリウム 4 g とヨウ化カリウム 1 g を加え室温で 24 時間攪拌した。溶媒を減圧留去後、残渣に水を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液中に硫酸マグネシウムを加えて溶媒を乾燥させ濾過し、さらに減圧で留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、N-(5, 6, 7, 8-テトラハイドロキナゾリン-4-イル) -2-(4-クロロフェニル) ピペラジン-1-イル) アセトアミド 2. 6 gを得た。水素化リチウムアルミニウム 1. 3 g をテトラヒドロフラン 5.0 m l に懸濁させ、0°Cでこの化合物 2. 6 g を加えた。さらに室温で 30 分間攪拌し、0°Cに冷却した。反応液にゆっくりと酢酸エチルを滴下し、さらに水を滴下した。生じた水酸化アルミニウムをセライト濾過し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去後、残渣をイソプロピルアルコールで再結晶することにより、4-(2-(4-クロロフェニル) ピペラジン-1-イル) エチル) アミノ-5, 6, 7, 8-テトラハイドロキナゾリン-1. 7 gを得た。融点 121-123°C

原料合成例6

N-(5, 6, 7, 8-テトラハイドロキナゾリン-4-イル) -2-クロロアセトアミド 2. 0 g と N-(4-フルオロフェニル) ピペラジン-1. 9 g を原料合成例5と同様の操作で反応させ、N-(5, 6, 7, 8-テトラハイドロキナゾリン-4-イル) -2-(4-フルオロフェニル) ピペラジン-1-イル) アセ

トアミド 2. 0 gを得た。さらにこの化合物 1. 7 g を原料合成例5と同様の操作で反応させ、4-(2-(4-フルオロフェニル) ピペラジン-1-イル) エチル) アミノ-5, 6, 7, 8-テトラハイドロキナゾリン-1. 5 gを得た。融点 114-115°C

【0049】原料合成例7

N-(5, 6, 7, 8-テトラハイドロキナゾリン-4-イル) -2-クロロアセトアミドと N-(4-ブロモフェニル) ピペラジンとを原料合成例5と同様の操作で反応させ、N-(5, 6, 7, 8-テトラハイドロキナゾリン-4-イル) -2-(4-ブロモフェニル) ピペラジン-1-イル) アセトアミドを得る。さらにこの化合物を原料合成例5と同様の操作で反応させ、4-(2-(4-ブロモフェニル) ピペラジン-1-イル) エチル) アミノ-5, 6, 7, 8-テトラハイドロキナゾリンを得る。

原料合成例8

N-(5, 6, 7, 8-テトラハイドロキナゾリン-4-イル) -2-クロロアセトアミド 1. 0 g と N-(4-メチルフェニル) ピペラジン 0. 8 g を原料合成例5と同様の操作で反応させ、N-(5, 6, 7, 8-テトラハイドロキナゾリン-4-イル) -2-(4-(4-メチルフェニル) ピペラジン-1-イル) アセトアミド 1. 3 gを得た。さらにこの化合物を原料合成例5と同様の操作で反応させ、4-(2-(4-(4-メチルフェニル) ピペラジン-1-イル) エチル) アミノ)-5, 6, 7, 8-テトラハイドロキナゾリン 0. 4 gを得た。

¹H-NMR (CF₃COOH) δ: 1. 94-2. 12 (4H, m), 2. 47 (3H, s), 2. 50-2. 59 (2H, m), 2. 85-2. 96 (2H, m), 3. 88-3. 98 (2H, m), 4. 06-4. 91 (10H, m), 7. 45-7. 52 (4H, m), 8. 66 (1H, s)

【0050】原料合成例9

N-(5, 6, 7, 8-テトラハイドロキナゾリン-4-イル) -2-クロロアセトアミド 1. 0 g と N-(4-メキシフェニル) ピペラジン 0. 9 g を原料合成例5と同様の操作で反応させ、N-(5, 6, 7, 8-テトラハイドロキナゾリン-4-イル) -2-(4-(4-メキシフェニル) ピペラジン-1-イル) アセトアミド 0. 9 gを得た。さらにこの化合物 0. 9 g を原料合成例5と同様の操作で反応させ、4-(2-(4-(4-メキシフェニル) ピペラジン-1-イル) エチル) アミノ)-5, 6, 7, 8-テトラハイドロキナゾリン 0. 4 gを得た。融点 112-113°C

原料合成例10

N-(5, 6, 7, 8-テトラハイドロキナゾリン-4-イル) -2-クロロアセトアミド 1. 0 g と N-(3-クロロフェニル) ピペラジン 1. 0 g を原料合成例

5と同様の操作で反応させ、N-(5, 6, 7, 8-テトラハイドロキナゾリン-4-イル)-2-(4-(3-クロロフェニル)ビペラジン-1-イル)アセトアミド1. 0 gを得た。さらにこの化合物を原料合成例5と同様の操作で反応させ、4-(2-(4-(3-クロロフェニル)ビペラジン-1-イル)エチル)アミノ)-5, 6, 7, 8-テトラハイドロキナゾリン0. 3 gを得た。融点97-99°C

原料合成例1 1

N-(5, 6, 7, 8-テトラハイドロキナゾリン-4-イル)-2-クロロアセトアミド1. 5 gと1-(3-トリフルオロメチルフェニル)ビペラジン1. 2 gとを原料合成例5と同様の操作で反応させ、N-(5, 6, 7, 8-テトラハイドロキナゾリン-4-イル)-2-(4-(3-トリフルオロメチルフェニル)ビペラジン-1-イル)アセトアミド1. 3 gを得た。さらにこの化合物1. 3 gを原料合成例5と同様の操作で反応させ、4-(2-(4-(3-トリフルオロメチルフェニル)ビペラジン-1-イル)エチル)アミノ)-5, 6, 7, 8-テトラハイドロキナゾリン0. 6 gを得た。融点109-111°C

【0051】原料合成例1 2

N-(5, 6, 7, 8-テトラハイドロキナゾリン-4-イル)-2-クロロアセトアミドと1-(4-ジメチルアミノフェニル)ビペラジンとを原料合成例5と同様の操作で反応させ、N-(5, 6, 7, 8-テトラハイドロキナゾリン-4-イル)-2-(4-(4-ジメチルアミノフェニル)ビペラジン-1-イル)アセトアミドを得る。さらにこの化合物を原料合成例5と同様の操作で反応させ、4-(2-(4-(4-ジメチルアミノフェニル)ビペラジン-1-イル)エチル)アミノ)-5, 6, 7, 8-テトラハイドロキナゾリンを得る。

原料合成例1 3

N-(5, 6, 7, 8-テトラハイドロキナゾリン-4-イル)-2-クロロアセトアミドと1-(3, 4-ジフルオロフェニル)ビペラジンとを原料合成例5と同様の操作で反応させ、N-(5, 6, 7, 8-テトラハイドロキナゾリン-4-イル)-2-(4-(3, 4-ジフルオロフェニル)ビペラジン-1-イル)アセトアミドを得る。さらにこの化合物を原料合成例5と同様の操作で反応させ、4-(2-(4-(3, 4-ジフルオロフェニル)ビペラジン-1-イル)エチル)アミノ)-5, 6, 7, 8-テトラハイドロキナゾリンを得る。

原料合成例1 4

N-(5, 6, 7, 8-テトラハイドロキナゾリン-4-イル)-2-クロロアセトアミドと1-(2, 4-ジフルオロフェニル)ビペラジンとを原料合成例5と同様の操作で反応させ、N-(5, 6, 7, 8-テトラハイドロキナゾリン-4-イル)-2-(4-(2, 4-ジフルオロフェニル)ビペラジン-1-イル)アセトアミ

ドを得る。さらにこの化合物を原料合成例5と同様の操作で反応させ、4-(2-(4-(2, 4-ジフルオロエニル)ビペラジン-1-イル)エチル)アミノ)-5, 6, 7, 8-テトラハイドロキナゾリンを得る。

【0052】原料合成例1 5

N-(5, 6, 7, 8-テトラハイドロキナゾリン-4-イル)-2-クロロアセトアミド3. 0 gと4-(6-フルオロ-1, 2-ベンズイソキサゾール-3-イル)ビペリジン3. 2 gとを原料合成例5と同様の操作で反応させ、N-(5, 6, 7, 8-テトラハイドロキナゾリン-4-イル)-2-(4-(6-フルオロ-1, 2-ベンズイソキサゾール-3-イル)ビペリジン-1-イル)アセトアミド2. 0 gを得た。さらにこの化合物2. 0 gを原料合成例5と同様の操作で反応させ、4-(2-(4-(6-フルオロ-1, 2-ベンズイソキサゾール-3-イル)ビペリジン-1-イル)エチル)アミノ)-5, 6, 7, 8-テトラハイドロキナゾリン1. 0 gを得た。融点106-107°C

原料合成例1 6

N-(5, 6, 7, 8-テトラハイドロキナゾリン-4-イル)-2-クロロアセトアミド1. 5 gと4-(5-メチル-1-ベンズフラン-3-イル)ビペリジン1. 5 gとを原料合成例5と同様の操作で反応させ、N-(5, 6, 7, 8-テトラハイドロキナゾリン-4-イル)-2-(4-(5-メチル-1-ベンズフラン-3-イル)ビペリジン-1-イル)アセトアミド1. 2 gを得た。さらにこの化合物1. 2 gを原料合成例5と同様の操作で反応させ、4-(2-(4-(5-メチル-1-ベンズフラン-3-イル)ビペリジン-1-イル)エチル)アミノ)-5, 6, 7, 8-テトラハイドロキナゾリン0. 6 gを得た。

¹H-NMR (CF₃COOH) δ: 1. 95-2. 34 (6H, m), 2. 46 (3H, s), 2. 39-2. 64 (4H, m), 2. 82-2. 96 (2H, m), 3. 10-3. 27 (1H, m), 3. 28-3. 44 (2H, m), 3. 64-3. 77 (2H, m), 4. 03-4. 18 (2H, m), 4. 22-4. 38 (2H, m), 7. 18 (1H, d, J=9 Hz), 7. 34 (1H, s), 7. 36 (1H, d, J=9 Hz), 7. 43 (1H, s), 8. 66 (1H, s)

【0053】原料合成例1 7

N-(5, 6, 7, 8-テトラハイドロキナゾリン-4-イル)-2-クロロアセトアミドと4-フェニルビペリジンとを原料合成例5と同様の操作で反応させ、N-(5, 6, 7, 8-テトラハイドロキナゾリン-4-イル)-2-(4-(4-フェニルビペリジン-1-イル)アセトアミドを得る。さらにこの化合物を原料合成例5と同様の操作で反応させ、4-(2-(4-フェニルビペリジン-1-イル)エチル)アミノ)-5,

6, 7, 8-テトラハイドロキナゾリンを得る。

原料合成例 18

N-(5, 6, 7, 8-テトラハイドロキナゾリン-4-イル)-2-クロロアセタミドと1, 2, 3, 6-テトラハイドロ-4-フェニルピリジンとを原料合成例5と同様の操作で反応させ、N-(5, 6, 7, 8-テトラハイドロキナゾリン-4-イル)-2-(4-(1, 2, 3, 6-テトラハイドロ-4-フェニルピリジン-1-イル)アセトアミドを得る。さらにこの化合物を原料合成例5と同様の操作で反応させ、4-((2-(1, 2, 3, 6-テトラハイドロ-4-フェニルピリジン-1-イル)エチル)アミノ)-5, 6, 7, 8-テトラハイドロキナゾリンを得る。

原料合成例 19

4-アミノ-5, 6, 7, 8-テトラハイドロキナゾリン1. 0 gとトリエチルアミン1. 4 mlをクロロホルムに溶解させ、氷冷下4-ニトロベンゾイルクロリド1. 3 gを加えた。室温で3時間攪拌し、さらに4-ニトロベンゾイルクロリド1. 3 gを加え一時間還流した。反応液を氷冷下炭酸カリウム水溶液に注ぎ、クロロホルムで抽出した。硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、N-(5, 6, 7, 8-テトラハイドロキナゾリン-4-イル)-4-ニトロベンズアミド0. 5 gを得た。¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1. 66-2. 05 (4H, m), 2. 52-3. 04 (4H, m), 7. 93-8. 92 (6H, m)

【0054】原料合成例 20

4-アミノ-5, 6, 7, 8-テトラハイドロキナゾリン1. 0 gとベンゾイルクロリド0. 95 gを原料合成例19と同様の操作で反応させ、N-(5, 6, 7, 8-テトラハイドロキナゾリン-4-イル)ベンズアミド1. 1 gを得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1. 71-2. 00 (4H, m), 2. 67 (2H, t, J=7Hz), 2. 93 (2H, t, J=7Hz), 7. 43-7. 65 (3H, m), 7. 92 (2H, d, J=8Hz), 8. 59 (1H, s), 8. 69 (1H, s)

原料合成例 21

4-アミノ-5, 6, 7, 8-テトラハイドロキナゾリンと4-クロロベンゾイルクロリドを原料合成例19と同様の操作で反応させ、N-(5, 6, 7, 8-テトラハイドロキナゾリン-4-イル)-4-クロロベンズアミドを得る。

原料合成例 22

ナトリウムメトキシド3.0 gをメタノール500mlに溶解し、アセトアミジン塩酸塩5.1 gを加えた。析出した結晶を濾去し、濾液を減圧で留去した。残渣に2-シアノシクロヘキサン5.0 gとn-ブタノール500mlを加え、加熱還流した。反応終了後、溶媒を減圧で留

去し、炭酸カリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧で留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、4-アミノ-2-メチル-5, 6, 7, 8-テトラハイドロキナゾリン1.2 gを得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1. 76-1. 92 (4H, m), 2. 30-2. 40 (2H, m), 2. 45 (3H, m), 2. 64-2. 74 (2H, m), 4. 9-5. 1 (2H, brs)

【0055】原料合成例 23

4-アミノ-2-メチル-5, 6, 7, 8-テトラハイドロキナゾリン4 gとクロロアセチルクロリド3. 9 mlを用いて原料合成例4と同様の操作でN-(2-メチル-5, 6, 7, 8-テトラハイドロキナゾリン-4-イル)-2-クロロアセタミド4. 2 gを得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1. 77-1. 96 (4H, m), 2. 56 (2H, t, J=6Hz), 2. 60 (3H, s), 2. 85 (2H, t, J=6Hz), 4. 49 (2H, s), 8. 14-8. 26 (1H, brs)

原料合成例 24

N-(2-メチル-5, 6, 7, 8-テトラハイドロキナゾリン-4-イル)-2-ニトロベンズアミド0. 5 gを得た。¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1. 66-2. 05 (4H, m), 2. 52-3. 04 (4H, m), 7. 93-8. 92 (6H, m)

【0056】原料合成例 25

4-アミノ-2-メチル-5, 6, 7, 8-テトラハイドロキナゾリンと4-ニトロベンゾイルクロリドを原料合成例19と同様の操作で反応させ、N-(2-メチル-5, 6, 7, 8-テトラハイドロキナゾリン-4-イル)-4-ニトロベンズアミドを得る。

原料合成例 26

ベンズアミジン塩酸塩8.5 gと2-シアノシクロヘキサン5.0 gを原料合成例22と同様の操作で反応させ、4-アミノ-2-フェニル-5, 6, 7, 8-テトラハイドロキナゾリン1.4 gを得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1. 80-1. 94 (4H, m), 2. 32-2. 44 (2H, m), 2. 74-2. 86 (2H, m), 4. 78-5. 0 (2H, brs), 7. 35-7. 48 (3H, m), 8. 23-8. 35 (2H, m)

【0057】原料合成例 27

4-アミノ-2-フェニル-5, 6, 7, 8-テトラハイドロキナゾリン4 gとクロロアセチルクロリド2. 8 mlを用いて原料合成例4と同様の操作で反応させ、N-(2-フェニル-5, 6, 7, 8-テトラハイドロキナゾリン-4-イル)-2-クロロアセタミド4. 3 g

を得た。融点277-279°C/分解

原料合成例28

N-(2-フェニル-5, 6, 7, 8-テトラハイドロキナゾリン-4-イル)-2-クロロアセタミド1.0 gと1-(4-フルオロフェニル)ビペラジン0.8 gを原料合成例5と同様の操作で反応させ、4-(2-(4-(4-フルオロフェニル)ビペラジン-1-イル)エチル)アミノ)-2-フェニル-5, 6, 7, 8-テトラハイドロキナゾリン0.84 gを得た。融点151-152°C

原料合成例29

4-アミノ-2-フェニル-5, 6, 7, 8-テトラハイドロキナゾリンと4-ニトロベンゾイルクロリドを原料合成例19と同様の操作で反応させ、N-(2-フェニル-5, 6, 7, 8-テトラハイドロキナゾリン-4-イル)-4-ニトロベンズアミドを得る。

原料合成例30

1-クロロ-5, 6, 7, 8-テトラハイドロイソキノリンと1-(2-アミノエチル)-4-(4-フルオロフェニル)ビペラジンをジメチルホルムアミドに溶かし、炭酸カリウムを加えて70°Cで加热攪拌する。反応終了後、溶媒を減圧留去し、炭酸カリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出する。硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧で留去する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、1-(2-(4-(4-フルオロフェニル)ビペラジン-1-イル)エチル)アミノ)-5, 6, 7, 8-テトラハイドロイソキノリンを得る。

【0057】原料合成例31

1-クロロ-5, 6, 7, 8-テトラハイドロイソキノリンと1-(2-アミノエチル)-4-ベンゾイルビペラジンを原料合成例19と同様の操作で反応させ、1-(2-(4-ベンゾイルビペラジン-1-イル)エチル)アミノ)-5, 6, 7, 8-テトラハイドロイソキノリンを得る。

原料合成例32

4-アミノ-5, 6, 7, 8-テトラハイドロキノリンとクロロアセチルクロリドを原料合成例4と同様の操作で反応させ、N-(5, 6, 7, 8-テトラハイドロキノリン-4-イル)-2-クロロアセタミドを得る。

原料合成例33

N-(5, 6, 7, 8-テトラハイドロキノリン-4-イル)-2-クロロアセタミドと1-(4-フルオロフェニル)ビペラジンを原料合成例5と同様の操作で反応させ、4-(2-(4-(4-フルオロフェニル)ビペラジン-1-イル)エチル)アミノ)-5, 6, 7, 8-テトラハイドロキノリンを得る。

原料合成例34

4-アミノ-5, 6, 7, 8-テトラハイドロキノリンと4-ニトロベンゾイルクロリドを原料合成例19と同

様の操作で反応させ、N-(5, 6, 7, 8-テトラハイドロキノリン-4-イル)-4-ニトロベンズアミドを得る。

原料合成例35

4-アミノ-5, 6, 7, 8-テトラハイドロイソキノリンとクロロアセチルクロリドを原料合成例4と同様の操作で反応させ、N-(5, 6, 7, 8-テトラハイドロイソキノリン-4-イル)-2-クロロアセタミドを得る。

原料合成例36

N-(5, 6, 7, 8-テトラハイドロイソキノリン-4-イル)-2-クロロアセタミドと1-(4-フルオロフェニル)ビペラジンを原料合成例5と同様の操作で反応させ、4-(2-(4-(4-フルオロフェニル)ビペラジン-1-イル)エチル)アミノ)-5, 6, 7, 8-テトラハイドロイソキノリンを得る。

原料合成例37

4-アミノ-5, 6, 7, 8-テトラハイドロイソキノリンと4-ニトロベンゾイルクロリドを原料合成例19と同様の操作で反応させ、N-(5, 6, 7, 8-テトラハイドロイソキノリン-4-イル)-4-ニトロベンズアミドを得る。

【0058】原料合成例38

2-メトキシ-3, 4, 5, 6-テトラハイドロピリジンとセミカルバジドをエタノール中還流する。反応液を室温まで冷却し、溶媒を減圧で留去する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて精製し、3-アミノ-5, 6, 7, 8-テトラハイドロ-1, 2, 4-トリアゾロ[4, 3-a]ピリジンを得る。

原料合成例39

3-アミノ-5, 6, 7, 8-テトラハイドロ-1, 2, 4-トリアゾロ[4, 3-a]ピリジンとクロロアセチルクロリドを原料合成例4と同様の操作で反応させ、N-(5, 6, 7, 8-テトラハイドロ-1, 2, 4-トリアゾロ[4, 3-a]ピリジン-3-イル)-2-クロロアセタミドを得る。

原料合成例40

N-(5, 6, 7, 8-テトラハイドロ-1, 2, 4-トリアゾロ[4, 3-a]ピリジン-3-イル)-2-クロロアセタミドと1-(4-フルオロフェニル)ビペラジンを原料合成例5と同様の操作で反応させ、3-(2-(4-(4-フルオロフェニル)ビペラジン-1-イル)エチル)アミノ)-5, 6, 7, 8-テトラハイドロ-1, 2, 4-トリアゾロ[4, 3-a]ピリジンを得る。

原料合成例41

3-アミノ-5, 6, 7, 8-テトラハイドロ-1, 2, 4-トリアゾロ[4, 3-a]ピリジンと4-ニトロベンゾイルクロリドを原料合成例19と同様の操作で反応させ、N-(5, 6, 7, 8-テトラハイドロ-

1, 2, 4-トリアゾロ[4, 3-a]ピリジン-3-イル)-4-ニトロベンズアミドを得る。

【0059】原料合成例4 2

2-シアノシクロヘキサノン10 gと水酸化ナトリウム9. 8 gを水200m1に溶解させ、室温でヒドロキシルアミン塩酸塩1. 3 gを加え、攪拌した。反応終了後、反応液をクロロホルムで抽出し、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させた。有機層を濾過し、溶媒を減圧留去した。析出した結晶を濾取し、イソプロピルエーテルで洗浄し、3-アミノ-4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2, 1-ベンズイソキサゾール9. 0 gを得た。融点112-114°C

原料合成例4 3

3-アミノ-4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2, 1-ベンズイソキサゾール4. 0 gとクロロアセチルクロリド4. 8 m1を原料合成例4と同様の操作で反応させ、N-(4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2, 1-ベンズイソキサゾール-3-イル)-2-クロロアセタミド5. 1 gを得た。融点121-122°C

原料合成例4 4

N-(4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2, 1-ベンズイソキサゾール-3-イル)-2-クロロアセタミドと1-(4-フルオロフェニル)ビペラジンを原料合成例5と同様の操作で反応させ、3-((2-(4-フルオロフェニル)ビペラジン-1-イル)エチル)アミノ)-4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2, 1-ベンズイソキサゾールを得る。

原料合成例4 5

3-アミノ-4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2, 1-ベンズイソキサゾールと4-ニトロベンゾイルクロリドを原料合成例19と同様の操作で反応させ、N-(4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2, 1-ベンズイソキサゾール-3-イル)-4-ニトロベンズアミドを得る。

【0060】原料合成例4 6

3-アミノ-4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2, 1-ベンズイソキサゾールとベンゾイルクロリドを原料合成例19と同様の操作で反応させ、N-(4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2, 1-ベンズイソキサゾール-3-イル)ベンズアミドを得る。

原料合成例4 7

1-メチル-4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-1H-インダゾール-4-オノン1 gをエチレングリコールに溶解させ、室温でヒドロジン1水和物1. 66 gと水酸化カリウム2. 2 gを加え、180°Cで2時間加熱した。反応終了後、反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧で留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、1-メチル-4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-1H-インダゾールを定量的に得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1. 63-1. 75 (2H, m), 1. 75-1. 86 (2H, m), 2. 45-2. 57 (4H, m), 3. 71 (3H, s), 7. 21 (1H, s)

原料合成例4 8

1-メチル-4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-1H-インダゾールを水メタノールに溶解し、氷冷下で硫酸、続いて硝酸を滴下する。反応終了後、反応液を氷水にあけ炭酸カリウムを加えてクロロホルムで抽出する。硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、1-メチル-3-ニトロ-4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-1H-インダゾールを得る。

原料合成例4 9

1-メチル-3-ニトロ-4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-1H-インダゾールを35%塩酸メタノールに溶解し、氷冷下で鉄粉を加える。反応終了後、反応液を氷水にあけ炭酸カリウムを加えてクロロホルムで抽出する。硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、3-アミノ-1-メチル-4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-1H-インダゾールを得る。

【0061】原料合成例5 0

3-アミノ-1-メチル-4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-1H-インダゾールとクロロアセチルクロリドを原料合成例4と同様の操作で反応させ、N-(1-メチル-4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-1H-インダゾール-3-イル)-2-クロロアセタミドを得る。

原料合成例5 1

N-(1-メチル-4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-1H-インダゾール-3-イル)-2-クロロアセタミドと1-(4-フルオロフェニル)ビペラジンを原料合成例5と同様の操作で反応させ、3-((2-(4-フルオロフェニル)ビペラジン-1-イル)エチル)アミノ)-1-メチル-4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-1H-インダゾールを得る。

原料合成例5 2

3-アミノ-1-メチル-4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-1H-インダゾールと4-ニトロベンゾイルクロリドを原料合成例19と同様の操作で反応させ、N-(1-メチル-4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-1H-インダゾール-3-イル)-4-ニトロベンズアミドを得る。

原料合成例5 3

1-フェニル-4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-1H-インダゾール-4-オノンを原料合成例4 7と同様の操作で反応させ、1-フェニル-4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-1H-インダゾールを得る。

【0062】原料合成例5 4

1-フェニル-4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-1H

－インダゾールを原料合成例4.8と同様の操作で反応させ、1-フェニル-3-ニトロ-4, 5, 6, 7-テトラハイドロインダゾールを得る。

原料合成例5.5

1-フェニル-3-ニトロ-4, 5, 6, 7-テトラハイドロインダゾールを原料合成例4.9と同様の操作で反応させ、3-アミノ-1-フェニル-4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-1H-インダゾールを得る。

原料合成例5.6

3-アミノ-1-フェニル-4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-1H-インダゾールとクロロアセチルクロリドを原料合成例4と同様の操作で反応させ、N-(1-フェニル-4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-1H-インダゾール-3-イル)-2-クロロアセタミドを得る。

原料合成例5.7

N-(1-フェニル-4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-1H-インダゾール-3-イル)-2-クロロアセタミドと1-(4-フルオロフェニル)ビペラジンを原料合成例5と同様の操作で反応させ、3-((2-(4-(4-フルオロフェニル)ビペラジン-1-イル)エチル)アミノ)-1-フェニル-4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-1H-インダゾールを得る。

原料合成例5.8

3-アミノ-1-フェニル-4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-1H-インダゾールと4-ニトロベンズイルクロリドを原料合成例1.9と同様の操作で反応させ、N-(1-フェニル-4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-1H-インダゾール-3-イル)-4-ニトロベンズアミドを得る。

【006.3】原料合成例5.9

3-アミノ-1-メチル-4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-1H-インダゾールとベンズイルクロリドを原料合成例1.9と同様の操作で反応させ、N-(1-メチル-4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-1H-インダゾール-3-イル)ベンズアミドを得る。

原料合成例6.0

N-(1-メチル-4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-1H-インダゾール-3-イル)-2-クロロアセタミドと1-フェニルビペラジンを原料合成例5と同様の操作で反応させ、3-((2-(4-フェニルビペラジン-1-イル)エチル)アミノ)-1-メチル-4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-1H-インダゾールを得る。

原料合成例6.1

N-(1-メチル-4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-1H-インダゾール-3-イル)-2-クロロアセタミドと1-(4-クロロフェニル)ビペラジンを原料合成例5と同様の操作で反応させ、3-((2-(4-(4-クロロフェニル)ビペラジン-1-イル)エチル)アミノ)-1-メチル-4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-1H-インダゾールを得る。

【006.4】原料合成例6.2

N-(1-メチル-4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-1H-インダゾール-3-イル)-2-クロロアセタミドと1-(4-メチルフェニル)ビペラジンを原料合成例5と同様の操作で反応させ、3-((2-(4-(4-メチルフェニル)ビペラジン-1-イル)エチル)アミノ)-1-メチル-4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-1H-インダゾールを得る。

原料合成例6.3

N-(1-メチル-4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-1H-インダゾール-3-イル)-2-クロロアセタミドと1-(4-メトキシフェニル)ビペラジンを原料合成例5と同様の操作で反応させ、3-((2-(4-(4-メトキシフェニル)ビペラジン-1-イル)エチル)アミノ)-1-メチル-4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-1H-インダゾールを得る。

原料合成例6.4

2-シアノシクロヘキサノン4.0 gをエタノールに溶解し、メチルヒドライジン1.5 m lを室温で加え、加热迴流した。反応終了後、溶媒を減圧で留去し、炭酸カリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧で留去し、残渣にイソプロピルエーテルを加え、析出した結晶を濾取し、3-アミノ-2-メチル-4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2H-インダゾール2.5 gを得た。融点5.3-5.6°C

原料合成例6.5

3-アミノ-2-メチル-4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2H-インダゾール5.5 gとクロロアセチルクロリド3.2 m lを原料合成例4と同様の操作で反応させ、N-(2-メチル-4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2H-インダゾール-3-イル)-2-クロロアセタミド4.5 gを得た。融点1.52-1.53°C

【006.5】原料合成例6.6

N-(2-メチル-4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2H-インダゾール-3-イル)-2-クロロアセタミド4.5 gと1-(4-クロロフェニル)ビペラジン4.6 gを原料合成例5と同様の操作で反応させ、3-((2-(4-(4-クロロフェニル)ビペラジン-1-イル)エチル)アミノ)-2-メチル-4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2H-インダゾール5.7 gを得た。融点8.8-9.0°C

原料合成例6.7

N-(2-メチル-4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2H-インダゾール-3-イル)-2-クロロアセタミドと1-(4-フルオロフェニル)ビペラジンを原料合成例5と同様の操作で反応させ、3-((2-(4-(4-フルオロフェニル)ビペラジン-1-イル)エチル)アミノ)-2-メチル-4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2H-インダゾールを得る。

原料合成例6.8

N-（2-メチル-4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2H-インダゾール-3-イル）-2-クロロアセタミドと1-（4-ブロモフェニル）ビペラジンを原料合成例5と同様の操作で反応させ、3-（（2-（4-ブロモフェニル）ビペラジン-1-イル）エチル）アミノ）-2-メチル-4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2H-インダゾールを得る。

原料合成例6 9

N-（2-メチル-4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2H-インダゾール-3-イル）-2-クロロアセタミドと1-（4-メチルフェニル）ビペラジンを原料合成例5と同様の操作で反応させ、3-（（2-（4-メチルフェニル）ビペラジン-1-イル）エチル）アミノ）-2-メチル-4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2H-インダゾールを得る。

【0066】原料合成例7 0

N-（2-メチル-4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2H-インダゾール-3-イル）-2-クロロアセタミドと1-（4-メトキシフェニル）ビペラジンを原料合成例5と同様の操作で反応させ、3-（（2-（4-メトキシフェニル）ビペラジン-1-イル）エチル）アミノ）-2-メチル-4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2H-インダゾールを得る。

原料合成例7 1

N-（2-メチル-4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2H-インダゾール-3-イル）-2-クロロアセタミドと1-（3-クロロフェニル）ビペラジンを原料合成例5と同様の操作で反応させ、3-（（2-（4-（3-クロロフェニル）ビペラジン-1-イル）エチル）アミノ）-2-メチル-4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2H-インダゾールを得る。

原料合成例7 2

N-（2-メチル-4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2H-インダゾール-3-イル）-2-クロロアセタミドと1-（2-クロロフェニル）ビペラジンを原料合成例5と同様の操作で反応させ、3-（（2-（4-（2-クロロフェニル）ビペラジン-1-イル）エチル）アミノ）-2-メチル-4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2H-インダゾールを得る。

原料合成例7 3

N-（2-メチル-4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2H-インダゾール-3-イル）-2-クロロアセタミドと1-フェニルビペラジンを原料合成例5と同様の操作で反応させ、3-（（2-（4-フェニルビペラジン-1-イル）エチル）アミノ）-2-メチル-4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2H-インダゾールを得る。

【0067】原料合成例7 4

N-（2-メチル-4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2H-インダゾール-3-イル）-2-クロロアセタミドと1-（3-トリフルオロメチルフェニル）ビペラジ

ンを原料合成例5と同様の操作で反応させ、3-（（2-（4-（3-トリフルオロメチルフェニル）ビペラジン-1-イル）エチル）アミノ）-2-メチル-4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2H-インダゾールを得る。

原料合成例7 5

N-（2-メチル-4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2H-インダゾール-3-イル）-2-クロロアセタミドと1-（4-ジメチルアミノフェニル）ビペラジンを原料合成例5と同様の操作で反応させ、3-（（2-（4-（ジメチルアミノフェニル）ビペラジン-1-イル）エチル）アミノ）-2-メチル-4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2H-インダゾールを得る。

原料合成例7 6

N-（2-メチル-4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2H-インダゾール-3-イル）-2-クロロアセタミドと1-（3, 4-ジフルオロフェニル）ビペラジンを原料合成例5と同様の操作で反応させ、3-（（2-（4-（3, 4-ジフルオロフェニル）ビペラジン-1-イル）エチル）アミノ）-2-メチル-4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2H-インダゾールを得る。

原料合成例7 7

N-（2-メチル-4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2H-インダゾール-3-イル）-2-クロロアセタミドと1-（2, 4-ジフルオロフェニル）ビペラジンを原料合成例5と同様の操作で反応させ、3-（（2-（4-（2, 4-ジフルオロフェニル）ビペラジン-1-イル）エチル）アミノ）-2-メチル-4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2H-インダゾールを得る。

原料合成例7 8

N-（2-メチル-4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2H-インダゾール-3-イル）-2-クロロアセタミドと4-（6-フルオロ-1, 2-ベンズイソキサゾール-3-イル）ビペラジンを原料合成例5と同様の操作で反応させ、3-（（2-（4-（6-フルオロ-1, 2-ベンズイソキサゾール-3-イル）ビペラジン-1-イル）エチル）アミノ）-4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2-メチル-2H-インダゾールを得る。

【0068】原料合成例7 9

N-（2-メチル-4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2H-インダゾール-3-イル）-2-クロロアセタミドと4-（5-メチル-1-ベンゾフラン-3-イル）ビペラジンを原料合成例5と同様の操作で反応させ、3-（（2-（4-（5-メチル-1-ベンゾフラン-3-イル）ビペラジン-1-イル）エチル）アミノ）-4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2-メチル-2H-インダゾールを得る。

原料合成例8 0

3-アミノ-2-メチル-4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2H-インダゾール4. 5 gと4-ニトロベンゾ

イルクロリド 5. 6 g を原料合成例 19 と同様の操作で反応させ、N-(2-メチル-4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2H-インダゾール-3-イル)-4-ニトロベンズアミド 5. 8 g を得た。融点 250-251°C
原料合成例 8 1

3-アミノ-2-メチル-4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2H-インダゾール-2. 3 g とベンゾイルクロリド 2. 1 g を原料合成例 19 と同様の操作で反応させ、N-(2-ステル-4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2H-インダゾール-3-イル)-ベンズアミド 1. 9 g を得た。融点 184-185°C
原料合成例 8 2

3-アミノ-2-メチル-4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2H-インダゾールと 2-ビリジンカルボニルクロリドを原料合成例 19 と同様の操作で反応させ、N-(2-メチル-4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2H-インダゾール-3-イル)-2-ビリジンカルボキサミドを得る。

原料合成例 8 3

3-アミノ-2-メチル-4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2H-インダゾールと 4-クロロベンゾイルクロリドを原料合成例 19 と同様の操作で反応させ、N-(2-メチル-4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2H-インダゾール-3-イル)-4-クロロベンズアミドを得る。

【0069】原料合成例 8 4

3-アミノ-2-メチル-4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2H-インダゾールと 4-メトキシベンゾイルクロリドを原料合成例 19 と同様の操作で反応させ、N-(2-メチル-4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2H-インダゾール-3-イル)-4-メトキシベンズアミドを得る。

原料合成例 8 5

3-アミノ-2-メチル-4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2H-インダゾールと 3-ビリジンカルボニルクロリドを原料合成例 19 と同様の操作で反応させ、N-(2-メチル-4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2H-インダゾール-3-イル)-3-ビリジンカルボキサミドを得る。

原料合成例 8 6

3-アミノ-2-メチル-4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2H-インダゾールと 4-フルオロベンゾイルクロリドを原料合成例 19 と同様の操作で反応させ、N-(2-メチル-4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2H-インダゾール-3-イル)-4-フルオロベンズアミドを得る。

原料合成例 8 7

2-シアノシクロヘキサノン 1.1 g とヒドラジン 1 水物 3. 2 g をエタノール 100 ml に溶解させ、1 時間加熱還流させた。反応終了後、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、3-アミノ-4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2H-インダゾール 7. 6 g を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1. 67-1. 82 (4H, m), 2. 24-2. 38 (4H, m), 2. 48-2. 58 (2H, m), 2. 62 (3H, s), 5. 00-5. 30 (3H, br s)

原料合成例 9 2

原料合成例 9 2

3-アミノ-4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-1H-インダゾール 7.0 g を二塩化エチレン 700 ml に溶解させ、室温で第3級プロキシカルボニル無水物 6.5. 4 g を加えた。反応終了後、溶媒を減圧流去して得られた残渣にイソプロピルエーテルを加え、析出した結晶を濾取し、3-アミノ-2-2-第3級プロキシカルボニル-4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2H-インダゾール 4.0 g を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1. 60-1. 80 (4H, m), 1. 64 (9H, s), 2. 22-2. 30 (2H, m), 2. 56-2. 63 (2H, m), 4. 98-5. 10 (2H, br s)

【0071】原料合成例 9 3

3-アミノ-2-第3級ブキシカルボニル-4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2H-インダゾールと4-ニトロベンゾイルクロリドを原料合成例19と同様に反応させて、N-(2-第3級ブキシカルボニル-4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2H-インダゾール-3-イル)-4-ニトロベンズアミドを得る。

原料合成例94

3-シアノビラン-4-オントメチルヒドラジンを原料合成例64と同様の操作で反応させ、3-アミノ-2-メチル-2, 4, 6, 7-テトラハイドロビラノ[4, 3-c]ビラゾールを得る。

原料合成例95

3-アミノ-2-メチル-2, 4, 6, 7-テトラハイドロビラノ[4, 3-c]ビラゾールとクロロアセチルクロリドを原料合成例4と同様の操作で反応させ、N-(2-メチル-2, 4, 6, 7-テトラハイドロビラノ[4, 3-c]ビラゾール-3-イル)-2-クロロアセタミドを得る。

原料合成例96

N-(2-メチル-2, 4, 6, 7-テトラハイドロビラノ[4, 3-c]ビラゾール-3-イル)-2-クロロアセタミドと1-(4-フルオロフェニル)ビペラジンを原料合成例5と同様の操作で反応させ、3-((2-(4-(4-フルオロフェニル)ビペラジン-1-イル)エチル)アミノ)-2-メチル-2, 4, 6, 7-テトラハイドロビラノ[4, 3-c]ビラゾールを得る。

【0072】原料合成例97

3-アミノ-2-メチル-2, 4, 6, 7-テトラハイドロビラノ[4, 3-c]ビラゾールと4-ニトロベンゾイルクロリドを原料合成例19と同様の操作で反応させ、N-(2-メチル-2, 4, 6, 7-テトラハイドロビラノ[4, 3-c]ビラゾール-3-イル)-4-ニトロベンズアミドを得る。

原料合成例98

3-シアノオビラン-4-オントメチルヒドラジンを原料合成例64と同様の操作で反応させ、3-アミノ-2-メチル-2, 4, 6, 7-テトラハイドロオビラノ[4, 3-c]ビラゾールを得る。

原料合成例99

3-アミノ-2-メチル-2, 4, 6, 7-テトラハイドロオビラノ[4, 3-c]ビラゾールとクロロアセチルクロリドを原料合成例4と同様の操作で反応させ、N-(2-メチル-2, 4, 6, 7-テトラハイドロオビラノ[4, 3-c]ビラゾール-3-イル)-2-クロロアセタミドを得る。

原料合成例100

N-(2-メチル-2, 4, 6, 7-テトラハイドロオビラノ[4, 3-c]ビラゾール-3-イル)-2-クロロアセタミドと1-(4-フルオロフェニル)ビペ

ラジンを原料合成例5と同様の操作で反応させ、3-((2-(4-(4-フルオロフェニル)ビペラジン-1-イル)エチル)アミノ)-2-メチル-2, 4, 6, 7-テトラハイドロオビラノ[4, 3-c]ビラゾールを得る。

【0073】原料合成例101

3-アミノ-2-メチル-2, 4, 6, 7-テトラハイドロオビラノ[4, 3-c]ビラゾールと4-ニトロベンゾイルクロリドを原料合成例19と同様の操作で反応させ、N-(2-メチル-2, 4, 6, 7-テトラハイドロオビラノ[4, 3-c]ビラゾール-3-イル)-4-ニトロベンズアミドを得る。

原料合成例102

3-シアノ-1-メチル-4-ビペリドンとメチルヒドラジンを原料合成例64と同様の操作で反応させ、3-アミノ-4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2H-2, 5-ジメチルビリド[4, 3-c]ビラゾールを得る。

原料合成例103

3-アミノ-4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2H-2, 5-ジメチルビリド[4, 3-c]ビラゾールとクロロアセチルクロリドを原料合成例4と同様の操作で反応させ、N-(4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2H-2, 5-ジメチルビリド[4, 3-c]ビラゾール-3-イル)-2-クロロアセタミドを得る。

原料合成例104

N-(4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2H-2, 5-ジメチルビリド[4, 3-c]ビラゾール-3-イル)-2-クロロアセタミドと1-(4-フルオロフェニル)ビペラジンを原料合成例5と同様の操作で反応させ、3-((2-(4-(4-フルオロフェニル)ビペラジン-1-イル)エチル)アミノ)-4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2H-2, 5-ジメチルビリド[4, 3-c]ビラゾールを得る。

原料合成例105

3-アミノ-4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2H-2, 5-ジメチルビリド[4, 3-c]ビラゾールと4-ニトロベンゾイルクロリドを原料合成例19と同様の操作で反応させ、N-(4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2H-2, 5-ジメチルビリド[4, 3-c]ビラゾール-3-イル)-4-ニトロベンズアミドを得る。

【0074】原料合成例106

2-シアノ-4-メチルシクロヘキサンとメチルヒドラジンを原料合成例64と同様の操作で反応させ、3-アミノ-2, 5-ジメチル-4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2H-1-インダゾールを得る。

原料合成例107

3-アミノ-2, 5-ジメチル-4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2H-1-インダゾールとクロロアセチルクロリドを原料合成例4と同様の操作で反応させ、N-(2, 5-ジメチル-4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2H-1-インダゾール-3-イル)-4-ニトロベンズアミドを得る。

－2H－インダゾール－3－イル)－2－クロロアセタミドを得る。

原料合成例108

N－(2, 5－ジメチル－4, 5, 6, 7－テトラハイドロ－2H－インダゾール－3－イル)－2－クロロアセタミドと1－(4－フルオロフェニル)ビペラジンを原料合成例5と同様の操作で反応させ、3－((2－(4－(4－フルオロフェニル)ビペラジン－1－イル)エチル)アミノ)－2, 5－ジメチル－4, 5, 6, 7－テトラハイドロ－2H－インダゾールを得る。

原料合成例109

3－アミノ－2, 5－ジメチル－4, 5, 6, 7－テトラハイドロ－2H－インダゾールと4－ニトロベンゾイルクロリドを原料合成例19と同様の操作で反応させ、N－(2, 5－ジメチル－4, 5, 6, 7－テトラハイドロ－2H－インダゾール－3－イル)－4－ニトロベンゾアミドを得る。

【0075】原料合成例110

N－(5, 6, 7, 8－テトラハイドロキナゾリン－4－イル)－2－クロロアセタミドと1－(2－クロロフェニル)ビペラジンを原料合成例5と同様の操作で反応させ、1－(5, 6, 7, 8－テトラハイドロキナゾリン－4－イル)－2－(4－(2－クロロフェニル)ビペラジン－1－イル)エチルアミノ)－5, 6, 7, 8－テトラハイドロキナゾリンを得る。

原料合成例111

N－(5, 6, 7, 8－テトラハイドロキナゾリン－4－イル)－2－クロロアセタミドと1－フェニルビペラジンとを原料合成例5と同様の操作で反応させ、1－(5, 6, 7, 8－テトラハイドロキナゾリン－4－イル)－2－(4－フェニルビペラジン－1－イル)アセトアミドを得る。さらにこの化合物を原料合成例5と同様の操作で反応させ、4－((2－(4－フェニルビペラジン－1－イル)エチル)アミノ)－5, 6, 7, 8－テトラハイドロキナゾリンを得る。

原料合成例112

N－(2－メチル－4, 5, 6, 7－テトラハイドロ－2H－インダゾール－3－イル)－2－クロロアセタミドと4－フェニルビペラジンを原料合成例5と同様の操作で反応させ、3－((2－(4－フェニルビペラジン－1－イル)エチル)アミノ)－2－メチル－4, 5, 6, 7－テトラハイドロ－2H－インダゾールを得る。

原料合成例113

N－(2－メチル－4, 5, 6, 7－テトラハイドロ－2H－インダゾール－3－イル)－2－クロロアセタミドと4－(4－フルオロフェニル)ビペラジンを原料合成例5と同様の操作で反応させ、3－((2－(4－

(4－フルオロフェニル)ビペラジン－1－イル)エチル)アミノ)－2－メチル－4, 5, 6, 7－テトラハイドロ－2H－インダゾールを得る。

【0076】原料合成例114

N－(2－メチル－4, 5, 6, 7－テトラハイドロ－2H－インダゾール－3－イル)－2－クロロアセタミドと4－フェニル－1, 2, 3, 6－テトラハイドロビペラジンを原料合成例5と同様の操作で反応させ、3－((2－(4－フェニル－1, 2, 3, 6－テトラハイドロビペラジン－1－イル)エチル)アミノ)－2－メチル－4, 5, 6, 7－テトラハイドロ－2H－インダゾールを得る。

原料合成例115

N－(2－メチル－4, 5, 6, 7－テトラハイドロ－2H－インダゾール－3－イル)－2－クロロアセタミドと4－(4－フルオロフェニル)－1, 2, 3, 6－テトラハイドロビペラジンを原料合成例5と同様の操作で反応させ、3－((2－(4－(4－フルオロフェニル)－1, 2, 3, 6－テトラハイドロビペラジン－1－イル)エチル)アミノ)－2－メチル－4, 5, 6, 7－テトラハイドロ－2H－インダゾールを得る。

原料合成例116

N－(2－メチル－4, 5, 6, 7－テトラハイドロ－2H－インダゾール－3－イル)ベンズアミド0.9gをジメチルホルムアミド10mlに溶解させ、室温で水素化ナトリウム155mgを加えた。室温で3分攪拌し、2－((3, 4, 5, 6－テトラハイドロビペラジン－2－イル)オキシ)エチルブロミド0.74gを加えた。室温で1時間、70℃で5時間反応させ、溶媒を減圧留去した。残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣にメタノール5ml、p－トルエンスルホン酸1000mgを加え、60℃で1時間加熱攪拌した。反応終了後溶媒を減圧留去し、残渣に酢酸水素ナトリウム水を加え、クロロホルムで抽出した。硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することによって、N－(2－ヒドロキシエチル)－N－(2－メチル－4, 5, 6, 7－テトラハイドロ－2H－インダゾール－3－イル)ベンズアミド1.08gを得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.50－1.85 (4H, m), 2.05－2.18 (1H, m), 2.30－2.45 (1H, m), 2.45－2.59 (2H, m), 3.56 (3H, s), 3.70－4.00 (4H, m), 7.16－7.39 (5H, m)

【0077】原料合成例117

N－(2－ヒドロキシエチル)－N－(2－メチル－4, 5, 6, 7－テトラハイドロ－2H－インダゾール－3－イル)ベンズアミド1.08gをクロロホルム10mlに溶解し、氷冷下塩化チオニル0.4mlを滴下

した。室温で一晩攪拌し、反応液を氷-炭酸カリウム水溶液に注いだ。クロロホルムで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、N-(2-クロロエチル)-N-(2-メチル-4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2H-インダゾール-3-イル)ベンズアミド0.8gを得た。

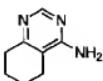
¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1. 48-1. 79 (4H, m), 1. 99-2. 13 (1H, m), 2.

2.7-2. 40 (1H, m), 2. 48-2. 57 (2H, m), 3. 55 (3H, s), 3. 56-3. 70 (1H, m), 3. 72-3. 84 (1H, m), 3. 89-4. 00 (1H, m), 4. 12-4. 24 (1H, m), 7. 19-7. 37 (5H, m)
上記原料合成例で得られる化合物の構造式を化30～化41に示す。

【0078】

【化30】

1



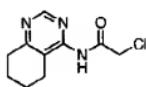
2



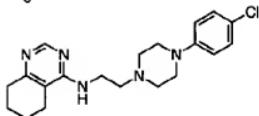
3



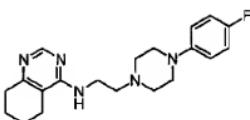
4



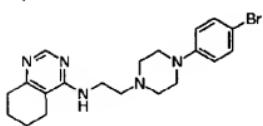
5



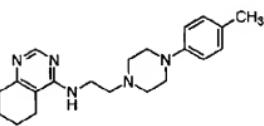
6



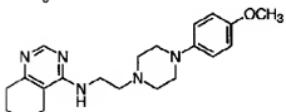
7



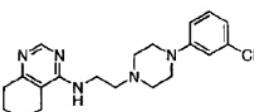
8



9

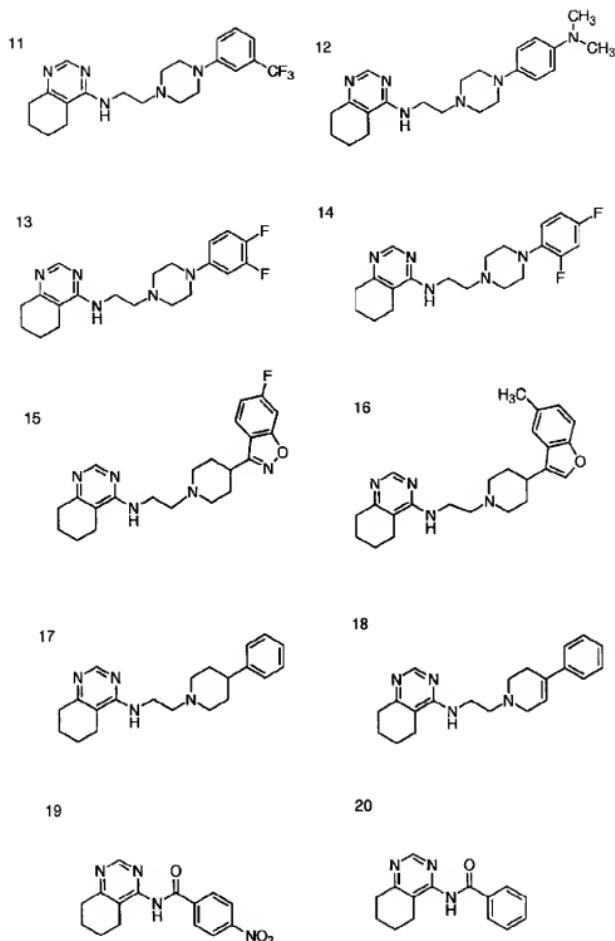


10



【0079】

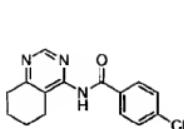
【化31】



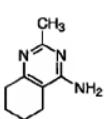
【0080】

【化32】

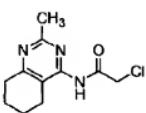
21



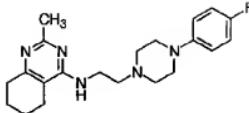
22



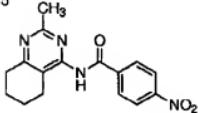
23



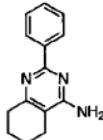
24



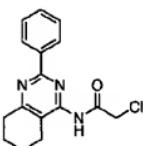
25



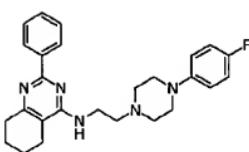
26



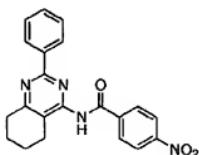
27



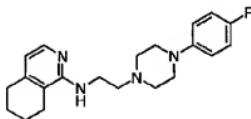
28



29

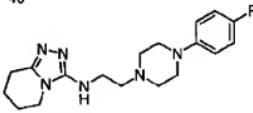
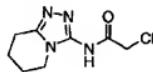
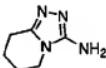
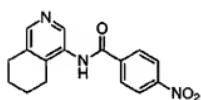
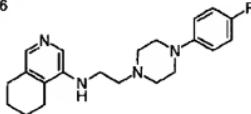
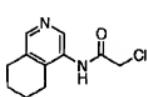
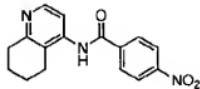
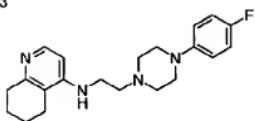
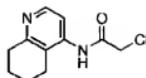
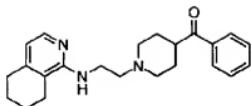


30



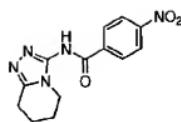
【0081】

【化33】

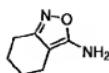


[0082]

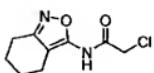
41



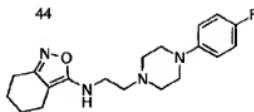
42



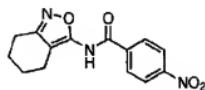
43



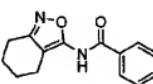
44



45



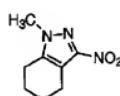
46



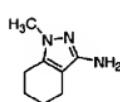
47



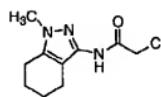
48



49

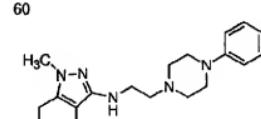
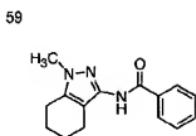
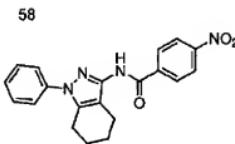
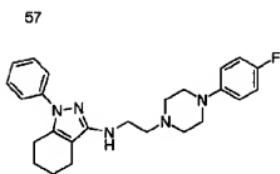
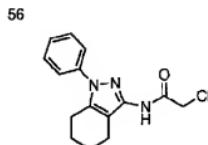
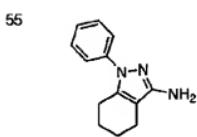
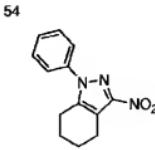
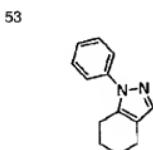
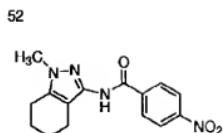
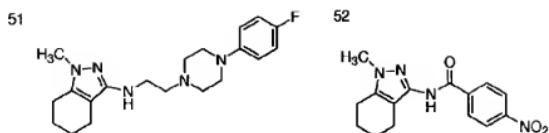


50



【0083】

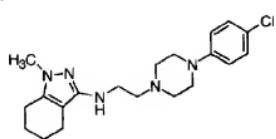
【化35】



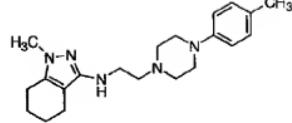
【0084】

【化36】

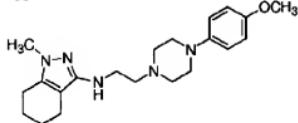
61



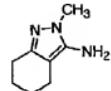
62



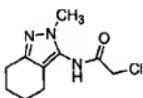
63



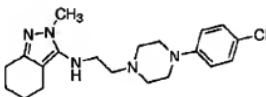
64



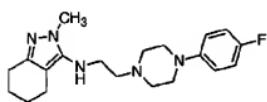
65



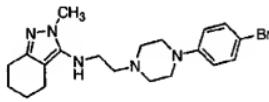
66



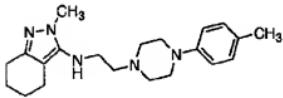
67



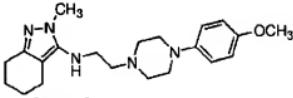
68



69



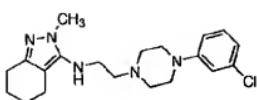
70



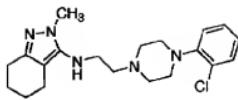
【0085】

【化37】

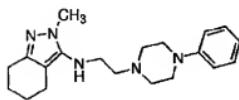
71



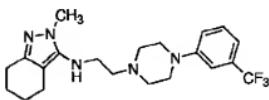
72



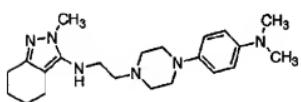
73



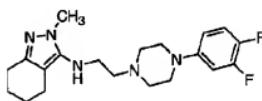
74



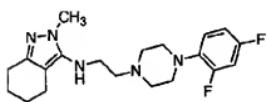
75



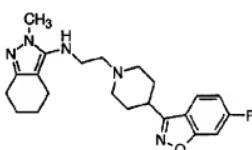
76



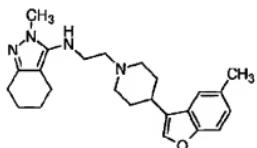
77



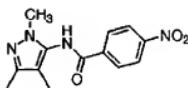
78



79



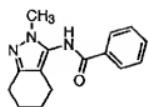
80



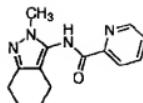
【0086】

【化38】

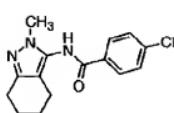
81



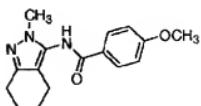
82



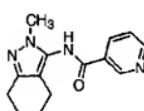
83



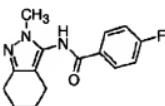
84



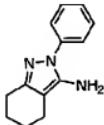
85



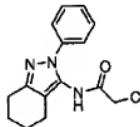
86



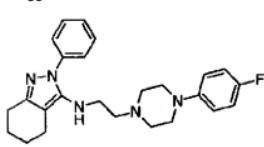
87



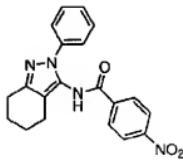
88



89

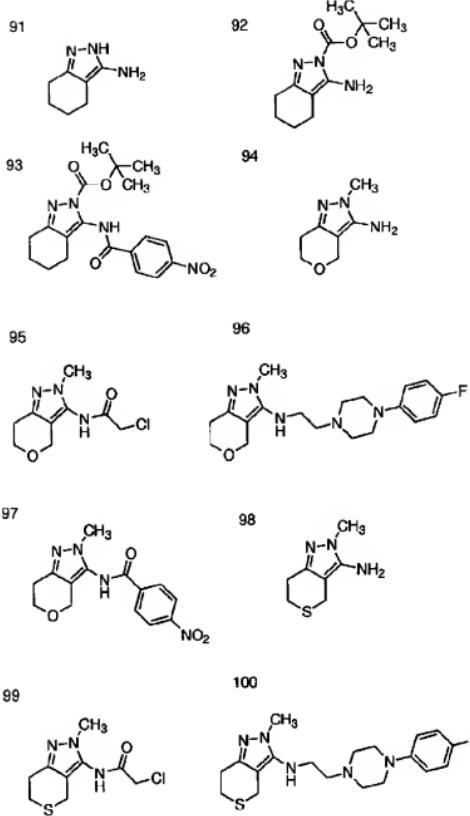


90



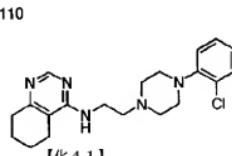
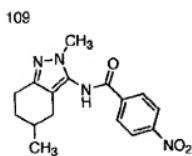
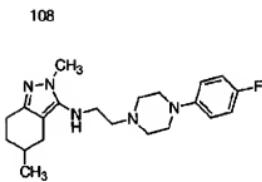
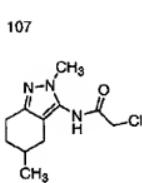
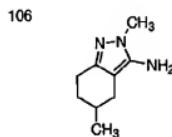
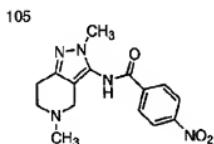
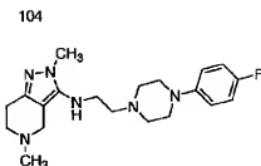
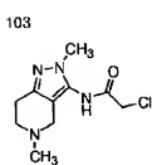
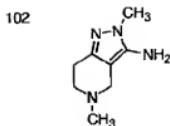
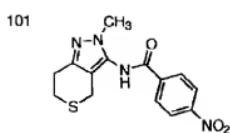
【0087】

【化39】



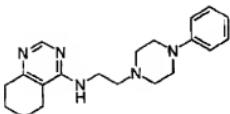
【0088】

【化40】

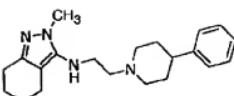


【0089】

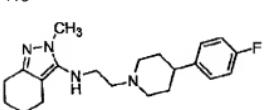
111



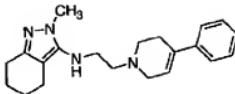
112



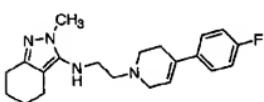
113



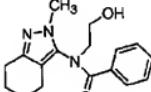
114



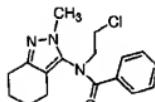
115



116



117



【0090】実施例1

4-(2-(4-(4-フルオロフェニル)ビペラジン-1-イル)エチル)アミノ)-5, 6, 7, 8-テトラハイドロキナゾリンとトリエチルアミンをクロロホルムに溶解し、氷冷下4-ニトロベンゾイルクロリドを加える。反応終了後、反応液を水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧で留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、N-(2-(4-(4-フルオロフェニル)ビペラジン-1-イル)エチル)-N-(5, 6, 7, 8-テトラハイドロキナゾリン-4-イル)-4-ニトロベンズアミドを得る。この化合物を3.5%塩酸-メタノール混合溶媒に溶解させ、氷冷下スズ粉末を加える。反応終了後、反応液を炭酸カリウム水溶液で塩基性とし、クロロホルムで抽出する。硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧で留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、4-アミノ-N-(2-(4-(4-フルオロフェニル)ビペラジン-1-イル)エチル)-N-(5, 6, 7, 8-テトラハイドロキナゾリン-4-イル)ベンズアミドを得る。

実施例2

4-(2-(4-(4-クロロフェニル)ビペラジン-1-イル)エチル)アミノ)-5, 6, 7, 8-テトラハイドロキナゾリンを実施例1と同様の操作で反応させ、N-(2-(4-(4-クロロフェニル)ビペラジン-1-イル)エチル)-N-(5, 6, 7, 8-テトラハイドロキナゾリン-4-イル)-4-ニトロベンズアミドを得る。この化合物を実施例1と同様の操作で反応させ、4-アミノ-N-(2-(4-(4-クロロフェニル)ビペラジン-1-イル)エチル)-N-(5, 6, 7, 8-テトラハイドロキナゾリン-4-イル)ベンズアミドを得る。

【0091】実施例3

4-(2-(4-(4-ブロモフェニル)ビペラジン-1-イル)エチル)アミノ)-5, 6, 7, 8-テトラハイドロキナゾリンを実施例1と同様の操作で反応させ、N-(2-(4-(4-ブロモフェニル)ビペラジン-1-イル)エチル)-N-(5, 6, 7, 8-テトラハイドロキナゾリン-4-イル)-4-ニトロベンズアミドを得る。この化合物を実施例1と同様の操作で反応させ、4-アミノ-N-(2-(4-(4-ブロモフェニル)ビペラジン-1-イル)エチル)-N-(5,

6, 7, 8-テトラハイドロキナゾリン-4-イル) ベンズアミドを得る。

实施例 4

4-((2-(4-(4-メチルフェニル)ビペラジン-1-イル)エチル)アミノ)-5,6,7,8-テトラハイドロキナゾリンを実施例1と同様の操作で反応させ、N-(2-(4-(4-メチルフェニル)ビペラジン-1-イル)エチル)-N-(5,6,7,8-テトラハイドロキナゾリン-4-イル)-4-ニトロベンズアミドを得る。この化合物を実施例1と同様の操作で反応させ、4-アミノ-N-(2-(4-(4-メチルフェニル)ビペラジン-1-イル)エチル)-N-(5,6,7,8-テトラハイドロキナゾリン-4-イル)ベンズアミドを得る。

实施例 5

4-((2-(4-(4-メトキシフェニル)ビペラジン-1-イル)エチル)アミノ)-5, 6, 7, 8-テトラハイドロキナゾリンを実施例1と同様の操作で反応させ、N-(2-(4-(4-メトキシフェニル)ビペラジン-1-イル)エチル)-N-(5, 6, 7, 8-テトラハイドロキナゾリン-4-イル)-4-ニトロペニズアミドを得る。この化合物を実施例1と同様の操作で反応させ、4-アミノ-N-(2-(4-(4-メトキシフェニル)ビペラジン-1-イル)エチル)-N-(5, 6, 7, 8-テトラハイドロキナゾリン-4-イル)ベンズアミドを得る。

【0092】実施例6

4-((2-(4-(3-クロロフェニル)ビペラジン-1-イル)エチル)アミノ)-5, 6, 7, 8-テトラハイドロキナゾリンを実施例1と同様の操作で反応させ、N-((2-(4-(3-クロロフェニル)ビペラジン-1-イル)エチル)-N-(5, 6, 7, 8-テトラハイドロキナゾリン-4-イル)-4-ニトロベンズアミドを得る。この化合物を実施例1と同様の操作で反応させ、4-アミノ-N-((2-(4-(3-クロロフェニル)ビペラジン-1-イル)エチル)-N-(5, 6, 7, 8-テトラハイドロキナゾリン-4-イル)ペニンズアミドを得る。

实施例 7

4-((2-(4-(2-クロロフェニル)ビペラジン-1-イル)エチル)アミノ)-5,6,7,8-テトラハイドロキナゾリンを実施例1と同様の操作で反応させ、N-(2-(4-(2-クロロフェニル)ビペラジン-1-イル)エチル)-N-(5,6,7,8-テトラハイドロキナゾリン-4-イル)-4-ニトロベンズアミドを得る。この化合物を実施例1と同様の操作で反応させ、4-アミノ-N-(2-(4-(2-クロロフェニル)ビペラジン-1-イル)エチル)-N-(5,6,7,8-テトラハイドロキナゾリン-4-イル)ペニンジアミドを得る。

实施例 8

4-((2-(4-フェニルビペラジン-1-イル)エチル)アミノ)-5, 6, 7, 8-テトラハイドロキナツリゾリンを実施例1と同様の操作で反応させ、N-(2-(4-フェニルビペラジン-1-イル)エチル)-N-(5, 6, 7, 8-テトラハイドロキナツリゾリン-4-イル)-4-ニトロベンズアミドを得る。この化合物を実施例1と同様の操作で反応させ、4-アミノ-N-(2-(4-フェニルビペラジン-1-イル)エチル)-N-(5, 6, 7, 8-テトラハイドロキナツリゾリン-4-イル)ベンズアミドを得る。

案施例 9

4-((2-(4-(3-trifluoromethylphenyl)phenyl)amino)-5,6,7,8-tetrahydro-1H-drokynazolino)benzene (実施例1と同様の操作で反応させ、N-(2-(4-(3-trifluoromethylphenyl)phenyl)phenyl)benzene (実施例1と同様の操作で反応させ、4-aminonaphthalene) -4-nitrotolueneアミドを得る。この化合物を実施例1と同様の操作で反応させ、4-aminonaphthalene -4-(2-(4-(3-trifluoromethylphenyl)phenyl)phenyl)benzene (実施例1と同様の操作で反応させ、4-aminonaphthalene) -4-nitrotolueneアミドを得る。

【0093】实施例10

4-((2-(4-(4-ジメチルアミノフェニル)ビペラジン-1-イル)エチル)アミノ)-5, 6, 7, 8-テトラハイドロキナゾリンを実施例1と同様の操作で反応させ、N-(2-(4-(4-ジメチルアミノフェニル)ビペラジン-1-イル)エチル)-N-(5, 6, 7, 8-テトラハイドロキナゾリン-4-イル)-4-ニトロベンズアミドを得る。この化合物を実施例1と同様の操作で反応させ、4-アミノ-N-(2-(4-(4-ジメチルアミノフェニル)ビペラジン-1-イル)エチル)-N-(5, 6, 7, 8-テトラハイドロキナゾリン-1-イル)ベンズアミドを得る。

实验例 1.1

4-((2-(4-(3,4-ジフルオロフェニル)ビペラジン-1-イル)エチル)アミノ)-5,6,7,8-テトラハイドロキナゾリンを実施例1と同様の操作で反応させ、N-(2-(4-(3,4-ジフルオロフェニル)ビペラジン-1-イル)エチル)-N-(4-ニトロベンズアミドを得る。この化合物を実施例1と同様の操作で反応させ、4-アミノ-N-(2-(4-(3,4-ジフルオロフェニル)ビペラジン-1-イル)エチル)-N-(5,6,7,8-テトラハイドロキナゾリン-1-イル)ビペラジン-1-カルボン酸ジエチル塩を得る。

审核例 1-2

4 = ((2 = (4 = (2 = 4 = 2) フルオロブチニル) ピ

ペラジン-1-イル)エチル)アミノ)-5, 6, 7, 8-テトラハイドロキナゾリンを実施例1と同様の操作で反応させ、N-(2-(4-(2, 4-ジフルオロフェニル)ビペラジン-1-イル)エチル)-N-(5, 6, 7, 8-テトラハイドロキナゾリン-4-イル)-4-ニトロベンズアミドを得る。この化合物を実施例1と同様の操作で反応させ、4-アミノ-N-(2-(4-(2, 4-ジフルオロフェニル)ビペラジン-1-イル)エチル)-N-(5, 6, 7, 8-テトラハイドロキナゾリン-4-イル)ベンズアミドを得る。

実施例13

4-(2-(4-(6-フルオロ-1, 2-ベンズイソキサゾール-3-イル)ビペリジン-1-イル)エチル)アミノ)-5, 6, 7, 8-テトラハイドロキナゾリンを実施例1と同様の操作で反応させ、N-(2-(4-(6-フルオロ-1, 2-ベンズイソキサゾール-3-イル)ビペリジン-1-イル)エチル)-N-(5, 6, 7, 8-テトラハイドロキナゾリン-4-イル)-4-ニトロベンズアミドを得る。この化合物を実施例1と同様の操作で反応させ、4-アミノ-N-(2-(4-(6-フルオロ-1, 2-ベンズイソキサゾール-3-イル)ビペリジン-1-イル)エチル)-N-(5, 6, 7, 8-テトラハイドロキナゾリン-4-イル)ベンズアミドを得る。

【0094】実施例14

4-(2-(4-(5-メチル-1-ベンズフラン-3-イル)ビペリジン-1-イル)エチル)アミノ)-5, 6, 7, 8-テトラハイドロキナゾリンを実施例1と同様の操作で反応させ、N-(2-(4-(5-メチル-1-ベンズフラン-3-イル)ビペリジン-1-イル)エチル)-N-(5, 6, 7, 8-テトラハイドロキナゾリン-4-イル)-4-ニトロベンズアミドを得る。この化合物を実施例1と同様の操作で反応させ、4-アミノ-N-(2-(4-(5-メチル-1-ベンズフラン-3-イル)ビペリジン-1-イル)エチル)-N-(5, 6, 7, 8-テトラハイドロキナゾリン-4-イル)ベンズアミドを得る。

実施例15

4-(2-(4-フェニルビペリジン-1-イル)エチル)アミノ)-5, 6, 7, 8-テトラハイドロキナゾリンを実施例1と同様の操作で反応させ、N-(2-(4-フェニルビペリジン-1-イル)エチル)-N-(5, 6, 7, 8-テトラハイドロキナゾリン-4-イル)-4-ニトロベンズアミドを得る。この化合物を実施例1と同様の操作で反応させ、4-アミノ-N-(2-(4-フェニルビペリジン-1-イル)エチル)-N-(5, 6, 7, 8-テトラハイドロキナゾリン-4-イル)ベンズアミドを得る。

実施例16

4-(2-(1, 2, 3, 6-テトラハイドロ-4-

フェニルビペリジン-1-イル)エチル)アミノ)-5, 6, 7, 8-テトラハイドロキナゾリンを実施例1と同様の操作で反応させ、N-(2-(1, 2, 3, 6-テトラハイドロ-4-フェニルビペリジン-1-イル)エチル)-N-(5, 6, 7, 8-テトラハイドロキナゾリン-4-イル)-4-ニトロベンズアミドを得る。この化合物を実施例1と同様の操作で反応させ、4-アミノ-N-(2-(1, 2, 3, 6-テトラハイドロ-4-フェニルビペリジン-1-イル)エチル)-N-(5, 6, 7, 8-テトラハイドロキナゾリン-4-イル)ベンズアミドを得る。

実施例17

N-(5, 6, 7, 8-テトラハイドロキナゾリン-4-イル)-4-ニトロベンズアミドをジメチルホルムアミドに溶解し、室温で1当量の水素化ナトリウムと触媒量のヨウ化ナトリウムを加える。室温で30分攪拌した後、7°Cで4-ベンズイル-1-(2-クロロエチル)ビペリジンのジメチルホルムアミド溶液を滴下する。反応終了後、溶液を減圧で留去し、水を加え酢酸エチルで抽出する。硫酸マグネシウムで乾燥後、溶液を減圧で留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、N-(2-(4-ベンズイル)ビペリジン-1-イル)エチル)-N-(5, 6, 7, 8-テトラハイドロキナゾリン-4-イル)-4-ニトロベンズアミドを得る。この化合物を3.5%塩酸-メタノール混合溶媒に溶解させ、氷冷下スズ粉末を加える。反応終了後、反応液を炭酸カリウム水溶液で塩基性とし、クロロホルムで抽出する。硫酸マグネシウムで乾燥後、溶液を減圧留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、4-アミノ-N-(2-(4-ベンズイル)ビペリジン-1-イル)エチル)-N-(5, 6, 7, 8-テトラハイドロキナゾリン-4-イル)ベンズアミドを得る。

【0095】実施例18

N-(5, 6, 7, 8-テトラハイドロキナゾリン-4-イル)-4-ニトロベンズアミドと4-(4-フルオロベンズイル)-1-(2-クロロエチル)ビペリジンを実施例17と同様の操作で反応させ、N-(2-(4-(4-フルオロベンズイル)ビペリジン-1-イル)エチル)-N-(5, 6, 7, 8-テトラハイドロキナゾリン-4-イル)-4-ニトロベンズアミドを得る。この化合物を実施例17と同様の操作で反応させ、4-アミノ-N-(2-(4-(4-フルオロベンズイル)ビペリジン-1-イル)エチル)-N-(5, 6, 7, 8-テトラハイドロキナゾリン-4-イル)ベンズアミドを得る。

実施例19

4-(2-(4-(4-フルオロフェニル)ビペラジン-1-イル)エチル)アミノ)-5, 6, 7, 8-テトラハイドロキナゾリンとトリエチルアミンをクロロホ

ルムに溶解し、冰冷下ベンゾイルクロリドを加える。応終了後、反応液を水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧で留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、N-(2-(4-(4-フルオロフェニル)ビペラジン-1-イル)エチル)-N-(5, 6, 7, 8-テトラハイドロキナゾリン-4-イル)ベンズアミドを得る。

実施例 2 0

N-(5, 6, 7, 8-テトラハイドロキナゾリン-4-イル)ベンズアミドをジメチルホルムアミドに溶解し、室温で1当量の水素化ナトリウムと触媒量のヨウ化ナトリウムを加える。室温で30分攪拌した後、70℃で4-ベンゾイル-1-(2-クロロエチル)ビペラジンのジメチルホルムアミド溶液を滴下する。応終了後、溶媒を減圧留去し、水を加え酢酸エチルで抽出する。硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧で留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、N-(2-(4-ベンゾイルビペラジン-1-イル)エチル)-N-(5, 6, 7, 8-テトラハイドロキナゾリン-4-イル)ベンズアミドを得る。

実施例 2 1

4-(2-(4-(4-フルオロフェニル)ビペラジン-1-イル)エチル)アミノ)-N-(5, 6, 7, 8-テトラハイドロキナゾリンと4-クロロベンゾイルクロリドを実施例1と同様の操作で反応させ、N-(2-(4-(4-フルオロフェニル)ビペラジン-1-イル)エチル)-N-(5, 6, 7, 8-テトラハイドロキナゾリン-4-イル)-4-クロロベンズアミドを得る。

実施例 2 2

4-クロロ-N-(5, 6, 7, 8-テトラハイドロキナゾリン-4-イル)ベンズアミドと4-ベンゾイル-1-(2-クロロエチル)ビペラジンを実施例2と同様の操作で反応させ、N-(2-(4-ベンゾイルビペラジン-1-イル)エチル)-N-(5, 6, 7, 8-テトラハイドロキナゾリン-4-イル)-4-クロロベンズアミドを得る。

【0096】実施例 2 3

4-(2-(4-(4-フルオロフェニル)ビペラジン-1-イル)エチル)アミノ)-N-(5, 6, 7, 8-テトラハイドロ-2-メチルキナゾリンを実施例1と同様の操作で反応させ、N-(2-(4-(4-フルオロフェニル)ビペラジン-1-イル)エチル)-N-(5, 6, 7, 8-テトラハイドロ-2-メチルキナゾリン-4-イル)-4-ニトロベンズアミドを得る。この化合物を実施例1と同様の操作で反応させ、4-アミノ-N-(2-(4-(4-フルオロフェニル)ビペラジン-1-イル)エチル)-N-(5, 6, 7, 8-テトラハイドロ-2-メチルキナゾリン-4-イル)ベンズアミドを得る。

実施例 2 4

N-(5, 6, 7, 8-テトラハイドロ-2-メチルキナゾリン-4-イル)-4-ニトロベンズアミドと4-ベンゾイル-1-(2-クロロエチル)ビペラジンを実施例1と同様の操作で反応させ、N-(2-(4-ベンゾイルビペラジン-1-イル)エチル)-N-(5, 6, 7, 8-テトラハイドロ-2-メチルキナゾリン-4-イル)ベンズアミドを得る。この化合物を実施例1と同様の操作で反応させ、4-アミノ-N-(2-(4-(4-ベンゾイルビペラジン-1-イル)エチル)-N-(5, 6, 7, 8-テトラハイドロ-2-メチルキナゾリン-4-イル)ベンズアミドを得る。

実施例 2 5

4-(2-(4-(4-フルオロフェニル)ビペラジン-1-イル)エチル)アミノ)-N-(5, 6, 7, 8-テトラハイドロ-2-フェニルキナゾリンを実施例1と同様の操作で反応させ、N-(2-(4-(4-フルオロフェニル)ビペラジン-1-イル)エチル)-N-(5, 6, 7, 8-テトラハイドロ-2-フェニルキナゾリン-4-イル)-4-ニトロベンズアミドを得る。この化合物を実施例1と同様の操作で反応させ、4-アミノ-N-(2-(4-(4-フルオロフェニル)ビペラジン-1-イル)エチル)-N-(5, 6, 7, 8-テトラハイドロ-2-フェニルキナゾリン-4-イル)ベンズアミドを得る。

実施例 2 6

N-(5, 6, 7, 8-テトラハイドロ-2-フェニルキナゾリン-4-イル)-4-ニトロベンズアミドと4-ベンゾイル-1-(2-クロロエチル)ビペラジンを実施例1と同様の操作で反応させ、N-(2-(4-ベンゾイルビペラジン-1-イル)エチル)-N-(5, 6, 7, 8-テトラハイドロ-2-フェニルキナゾリン-4-イル)-4-ニトロベンズアミドを得る。この化合物を実施例1と同様の操作で反応させ、4-アミノ-N-(2-(4-(4-ベンゾイルビペラジン-1-イル)エチル)-N-(5, 6, 7, 8-テトラハイドロ-2-フェニルキナゾリン-4-イル)ベンズアミドを得る。

【0097】実施例 2 7

1-(2-(4-(4-フルオロフェニル)ビペラジン-1-イル)エチル)アミノ)-N-(5, 6, 7, 8-テトラハイドロイソキノリンを実施例1と同様の操作で反応させ、N-(2-(4-(4-フルオロフェニル)ビペラジン-1-イル)エチル)-N-(5, 6, 7, 8-テトラハイドロイソキノリン-1-イル)-4-ニトロベンズアミドを得る。この化合物を実施例1と同様の操作で反応させ、4-アミノ-N-(2-(4-(4-フルオロフェニル)ビペラジン-1-イル)エチル)-N-(5, 6, 7, 8-テトラハイドロイソキノリン-4-イル)ベンズアミドを得る。

1-イル) ベンズアミドを得る。

実施例 2 8

1-((2-(4-ベンゾイルペリジン-1-イル)エチル)アミノ)-5, 6, 7, 8-テトラハイドロイソキノリンを実施例 1 と同様の操作で反応させ、N-(2-(4-ベンゾイルペリジン-1-イル)エチル)-N-(5, 6, 7, 8-テトラハイドロイソキノリン-1-イル)-4-ニトロベンズアミドを得る。この化合物を実施例 1 と同様の操作で反応させ、4-アミノ-N-(2-(4-ベンゾイルペリジン-1-イル)エチル)-N-(5, 6, 7, 8-テトラハイドロイソキノリン-1-イル)ベンズアミドを得る。

【0098】実施例 2 9

4-((2-(4-(4-フルオロフェニル)ビペラジン-1-イル)エチル)アミノ)-5, 6, 7, 8-テトラハイドロキノリンを実施例 1 と同様の操作で反応させ、N-(2-(4-(4-フルオロフェニル)ビペラジン-4-イル)エチル)-N-(5, 6, 7, 8-テトラハイドロキノリン-1-イル)-4-ニトロベンズアミドを得る。この化合物を実施例 1 と同様の操作で反応させ、4-アミノ-N-(2-(4-(4-フルオロフェニル)ビペラジン-1-イル)エチル)-N-(5, 6, 7, 8-テトラハイドロキノリン-4-イル)ベンズアミドを得る。

実施例 3 0

N-(5, 6, 7, 8-テトラハイドロキノリン-4-イル)-4-ニトロベンズアミドと 4-ベンゾイル-1-(2-クロロエチル)ビペリジンを実施例 1 と同様の操作で反応させ、N-(2-(4-ベンゾイルペリジン-1-イル)エチル)-N-(5, 6, 7, 8-テトラハイドロキノリン-4-イル)-4-ニトロベンズアミドを得る。この化合物を実施例 1 と同様の操作で反応させ、4-アミノ-N-(2-(4-(4-ベンゾイルペリジン-1-イル)エチル)-N-(5, 6, 7, 8-テトラハイドロキノリン-4-イル)ベンズアミドを得る。

実施例 3 1

4-((2-(4-(4-フルオロフェニル)ビペラジン-1-イル)エチル)アミノ)-5, 6, 7, 8-テトラハイドロイソキノリンを実施例 1 と同様の操作で反応させ、N-(2-(4-(4-フルオロフェニル)ビペラジン-1-イル)エチル)-N-(5, 6, 7, 8-テトラハイドロイソキノリン-4-イル)-4-ニトロベンズアミドを得る。この化合物を実施例 1 と同様の操作で反応させ、4-アミノ-N-(2-(4-(4-フルオロフェニル)ビペラジン-1-イル)エチル)-N-(5, 6, 7, 8-テトラハイドロイソキノリン-4-イル)ベンズアミドを得る。

【0099】実施例 3 2

N-(5, 6, 7, 8-テトラハイドロイソキノリン-

4-イル)-4-ニトロベンズアミドと 4-ベンゾイル-1-(2-クロロエチル)ビペリジンを実施例 1 と同様の操作で反応させ、N-(2-(4-ベンゾイルペリジン-1-イル)エチル)-N-(5, 6, 7, 8-テトラハイドロイソキノリン-4-イル)-4-ニトロベンズアミドを得る。この化合物を実施例 1 と同様の操作で反応させ、4-アミノ-N-(2-(4-(4-ベンゾイルペリジン-1-イル)エチル)-N-(5, 6, 7, 8-テトラハイドロイソキノリン-4-イル)ベンズアミドを得る。

実施例 3 3

3-((2-(4-(4-フルオロフェニル)ビペラジン-1-イル)エチル)アミノ)-5, 6, 7, 8-テトラハイドロ-1, 2, 4-トリアゾロ[4, 3-a]ビリジンを実施例 1 と同様の操作で反応させ、N-(2-(4-(4-フルオロフェニル)ビペラジン-1-イル)エチル)-N-(5, 6, 7, 8-テトラハイドロ-1, 2, 4-トリアゾロ[4, 3-a]ビリジン-3-イル)-4-ニトロベンズアミドを得る。この化合物を実施例 1 と同様の操作で反応させ、4-アミノ-N-(2-(4-(4-フルオロフェニル)ビペラジン-1-イル)エチル)-N-(5, 6, 7, 8-テトラハイドロ-1, 2, 4-トリアゾロ[4, 3-a]ビリジン-3-イル)ベンズアミドを得る。

実施例 3 4

N-(5, 6, 7, 8-テトラハイドロ-1, 2, 4-トリアゾロ[4, 3-a]ビリジン-3-イル)-4-ニトロベンズアミドと 4-ベンゾイル-1-(2-クロロエチル)ビペリジンを実施例 1 と同様の操作で反応させ、N-(2-(4-ベンゾイルペリジン-1-イル)エチル)-N-(5, 6, 7, 8-テトラハイドロ-1, 2, 4-トリアゾロ[4, 3-a]ビリジン-3-イル)-4-ニトロベンズアミドを得る。この化合物を実施例 1 と同様の操作で反応させ、4-アミノ-N-(2-(4-(4-ベンゾイルペリジン-1-イル)エチル)-N-(5, 6, 7, 8-テトラハイドロ-1, 2, 4-トリアゾロ[4, 3-a]ビリジン-3-イル)ベンズアミドを得る。

実施例 3 5

3-((2-(4-(4-フルオロフェニル)ビペラジン-1-イル)エチル)アミノ)-4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2, 1-ベンズイソキサゾールを実施例 1 と同様の操作で反応させ、N-(2-(4-(4-フルオロフェニル)ビペラジン-1-イル)エチル)-N-(4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2, 1-ベンズイソキサゾール-3-イル)-4-ニトロベンズアミドを得る。この化合物を実施例 1 と同様の操作で反応させ、4-アミノ-N-(2-(4-(4-フルオロフェニル)ビペラジン-1-イル)エチル)-N-(4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2, 1-ベンズイソキサ

ゾール-3-イル) ベンズアミドを得る。

実施例 3 6

N-(4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2, 1-ベンズイソキサゾール-3-イル)-4-ニトロベンズアミドと4-ベンゾイル-1-(2-クロロエチル)ビペリジンを実施例17と同様の操作で反応させ、N-(2-(4-ベンゾイルビペリジン-1-イル)エチル)-N-(4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2, 1-ベンズイソキサゾール-3-イル)ベンズアミドを得る。

【0100】実施例3 7

3-(2-(4-(4-フルオロフェニル)ビペラジン-1-イル)エチル)アミノ)-4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2, 1-ベンズイソキサゾールとベンゾイルクロリドを実施例19と同様の操作で反応させ、N-(2-(4-(4-フルオロフェニル)ビペラジン-1-イル)エチル)-N-(4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2, 1-ベンズイソキサゾール-3-イル)ベンズアミドを得る。

実施例 3 8

N-(4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2, 1-ベンズイソキサゾール-3-イル)ベンズアミドと4-ベンゾイル-1-(2-クロロエチル)ビペリジンを実施例20と同様の操作で反応させ、N-(2-(4-ベンゾイルビペリジン-1-イル)エチル)-N-(4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2, 1-ベンズイソキサゾール-3-イル)ベンズアミドを得る。

実施例 3 9

3-(2-(4-(4-フルオロフェニル)ビペラジン-1-イル)エチル)アミノ)-4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-1-メチル-1H-インダゾールを実施例1と同様の操作で反応させ、N-(2-(4-(4-フルオロフェニル)ビペラジン-1-イル)エチル)-N-(4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-1-メチル-1H-インダゾール-3-イル)-4-ニトロベンズアミドを得る。この化合物を実施例1と同様の操作で反応させ、4-アミノ-N-(2-(4-(4-フルオロフェニル)ビペラジン-1-イル)エチル)-N-(4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-1-メチル-1H-インダゾール-3-イル)ベンズアミドを得る。

実施例 4 0

N-(4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-1-メチル-1H-インダゾール-3-イル)-4-ニトロベンズアミドと4-ベンゾイル-1-(2-クロロエチル)ビペリジンを実施例17と同様の操作で反応させ、N-(2-(4-ベンゾイルビペリジン-1-イル)エチル)-

N-(4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-1-メチル-1H-インダゾール-3-イル)-4-ニトロベンズアミドを得る。この化合物を実施例17と同様の操作で反応させ、4-アミノ-N-(2-(4-(4-ベンゾイルビペリジン-1-イル)エチル)-N-(4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-1-メチル-1H-インダゾール-3-イル)ベンズアミドを得る。

実施例 4 1

3-(2-(4-(4-フルオロフェニル)ビペラジン-1-イル)エチル)アミノ)-4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-1-フェニル-1H-インダゾールを実施例1と同様の操作で反応させ、N-(2-(4-(4-フルオロフェニル)ビペラジン-1-イル)エチル)-N-(4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-1-フェニル-1H-インダゾール-3-イル)-4-ニトロベンズアミドを得る。この化合物を実施例1と同様の操作で反応させ、4-アミノ-N-(2-(4-(4-フルオロフェニル)ビペラジン-1-イル)エチル)-N-(4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-1-フェニル-1H-インダゾール-3-イル)ベンズアミドを得る。

【0101】実施例4 2

N-(4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-1-フェニル-1H-インダゾール-3-イル)-4-ニトロベンズアミドと4-ベンゾイル-1-(2-クロロエチル)ビペリジンを実施例17と同様の操作で反応させ、N-(2-(4-ベンゾイルビペリジン-1-イル)エチル)-N-(4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-1-フェニル-1H-インダゾール-3-イル)-4-ニトロベンズアミドを得る。この化合物を実施例17と同様の操作で反応させ、4-アミノ-N-(2-(4-(4-フルオロフェニル)ビペラジン-1-イル)エチル)-N-(4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-1-フェニル-1H-インダゾール-3-イル)ベンズアミドを得る。

実施例 4 3

3-(2-(4-(4-フルオロフェニル)ビペラジン-1-イル)エチル)アミノ)-4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-1-メチル-1H-インダゾールとベンゾイルクロリドを実施例19と同様の操作で反応させ、N-(2-(4-(4-フルオロフェニル)ビペラジン-1-イル)エチル)-N-(4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-1-メチル-1H-インダゾール-3-イル)ベンズアミドを得る。

実施例 4 4

N-(4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-1-メチル-1H-インダゾール-3-イル)ベンズアミドと4-ベンゾイル-1-(2-クロロエチル)ビペリジンを実施例20と同様の操作で反応させ、N-(2-(4-ベンゾイルビペリジン-1-イル)エチル)-N-(4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-1-メチル-1H-インダゾール-3-イル)ベンズアミドを得る。

実施例4 5

3-((2-(4-フェニルビペラジン-1-イル)エチル)アミノ)-4,5,6,7-テトラハイドロ-1-メチル-1H-インダゾールを実施例1と同様の操作で反応させ、N-((2-(4-フェニルビペラジン-1-イル)エチル)-N-(4,5,6,7-テトラハイドロ-1-メチル-1H-インダゾール-3-イル)-4-ニトロベンズアミドを得る。この化合物を実施例1と同様の操作で反応させ、4-アミノ-N-((2-(4-フェニルビペラジン-1-イル)エチル)-N-(4,5,6,7-テトラハイドロ-1-メチル-1H-インダゾール-3-イル)ベンズアミドを得る。

実施例4 6

3-((2-(4-(4-クロロフェニル)ビペラジン-1-イル)エチル)アミノ)-4,5,6,7-テトラハイドロ-1-メチル-1H-インダゾールを実施例1と同様の操作で反応させ、N-((2-(4-(4-クロロフェニル)ビペラジン-1-イル)エチル)-N-(4,5,6,7-テトラハイドロ-1-メチル-1H-インダゾール-3-イル)-4-ニトロベンズアミドを得る。この化合物を実施例1と同様の操作で反応させ、4-アミノ-N-((2-(4-(4-クロロフェニル)ビペラジン-1-イル)エチル)-N-(4,5,6,7-テトラハイドロ-1-メチル-1H-インダゾール-3-イル)ベンズアミドを得る。

【0102】実施例4 7

3-((2-(4-(4-メチルフェニル)ビペラジン-1-イル)エチル)アミノ)-4,5,6,7-テトラハイドロ-1-メチル-1H-インダゾールを実施例1と同様の操作で反応させ、N-((2-(4-(4-メチルフェニル)ビペラジン-1-イル)エチル)-N-(4,5,6,7-テトラハイドロ-1-メチル-1H-インダゾール-3-イル)-4-ニトロベンズアミドを得る。この化合物を実施例1と同様の操作で反応させ、4-アミノ-N-((2-(4-(4-メチルフェニル)ビペラジン-1-イル)エチル)-N-(4,5,6,7-テトラハイドロ-1-メチル-1H-インダゾール-3-イル)ベンズアミドを得る。

実施例4 8

3-((2-(4-(4-メトキシフェニル)ビペラジン-1-イル)エチル)アミノ)-4,5,6,7-テトラハイドロ-1-メチル-1H-インダゾールを実施例1と同様の操作で反応させ、N-((2-(4-(4-メトキシフェニル)ビペラジン-1-イル)エチル)-N-(4,5,6,7-テトラハイドロ-1-メチル-1H-インダゾール-3-イル)-4-ニトロベンズアミドを得る。この化合物を実施例1と同様の操作で反応させ、4-アミノ-N-((2-(4-(4-メトキシフェニル)ビペラジン-1-イル)エチル)-N-(4,5,6,7-テトラハイドロ-1-メチル-1H-インダゾール-3-イル)ベンズアミドを得る。

ダゾール-3-イル)ベンズアミドを得る。

実施例4 9

N-((4,5,6,7-テトラハイドロ-1-メチル-1H-インダゾール-3-イル)-4-ニトロベンズアミドと4-(4-フルオロベンゾイル)-1-(2-クロロエチル)ビペリジンを実施例1と同様の操作で反応させ、N-((2-(4-(4-フルオロベンゾイル)ビペリジン-1-イル)エチル)-N-(4,5,6,7-テトラハイドロ-1-メチル-1H-インダゾール-3-イル)ベンズアミドを得る。

実施例5 0

N-((4,5,6,7-テトラハイドロ-1-メチル-1H-インダゾール-3-イル)-4-ニトロベンズアミドと4-(4-クロロベンゾイル)-1-(2-クロロエチル)ビペリジンを実施例1と同様の操作で反応させ、N-((2-(4-(4-クロロベンゾイル)ビペリジン-1-イル)エチル)-N-(4,5,6,7-テトラハイドロ-1-メチル-1H-インダゾール-3-イル)-4-ニトロベンズアミドを得る。この化合物を実施例1と同様の操作で反応させ、4-アミノ-N-((2-(4-(4-クロロベンゾイル)ビペリジン-1-イル)エチル)-N-(4,5,6,7-テトラハイドロ-1-メチル-1H-インダゾール-3-イル)ベンズアミドを得る。

【0103】実施例5 1

3-((2-(4-(4-クロロフェニル)ビペラジン-1-イル)エチル)アミノ)-4,5,6,7-テトラハイドロ-2-メチル-2H-インダゾール-2,0gとトリエチルアミン2,3mlを二塩化メチレン40mlに溶解し、氷冷下4-ニトロベンゾイルクロリド1,5gを加えた。反応終了後、反応液を水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、N-((2-(4-(4-クロロフェニル)ビペラジン-1-イル)エチル)-N-(4,5,6,7-テトラハイドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル)-4-ニトロベンズアミド2,2gを得た。この化合物を35%塩酸40ml-メタノール10ml混合溶媒に溶解させ、氷冷下スズ粉末1,5gを加えた。反応終了後、反応液を炭酸カリウム水溶液で塩基性とし、クロロホルムで抽出した。硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧で留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、マレイン酸塩として4-アミノ-N-((2-(4-クロロフェニル)ビペラジン-1-イル)エチル)-N-(4,5,6,7-テトラハイドロ-2-メ

チル-2H-インダゾール-3-イル) ベンズアミド・マレイン酸塩 0.98 g を得た。

融点 170-171°C

実施例 5.2

3-((2-(4-(4-フルオロフェニル)ビペラジン-1-イル)エチル)アミノ)-4,5,6,7-テトラハイドロ-2-メチル-2H-インダゾールを実施例 5.1 と同様の操作で反応させ、N-(2-(4-(4-フルオロフェニル)ビペラジン-1-イル)エチル)-N-(4,5,6,7-テトラハイドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル)-4-ニトロベンズアミドを得る。この化合物を実施例 5.1 と同様の操作で反応させ、4-アミノ-N-(2-(4-(4-フルオロフェニル)ビペラジン-1-イル)エチル)-N-(4,5,6,7-テトラハイドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル) ベンズアミドを得る。

実施例 5.3

3-((2-(4-(4-プロモフェニル)ビペラジン-1-イル)エチル)アミノ)-4,5,6,7-テトラハイドロ-2-メチル-2H-インダゾールを実施例 5.1 と同様の操作で反応させ、N-(2-(4-(4-プロモフェニル)ビペラジン-1-イル)エチル)-N-(4,5,6,7-テトラハイドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル)-4-ニトロベンズアミドを得る。この化合物を実施例 5.1 と同様の操作で反応させ、4-アミノ-N-(2-(4-(4-プロモフェニル)ビペラジン-1-イル)エチル)-N-(4,5,6,7-テトラハイドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル) ベンズアミドを得る。

【0104】実施例 5.4

3-((2-(4-(4-メチルフェニル)ビペラジン-1-イル)エチル)アミノ)-4,5,6,7-テトラハイドロ-2-メチル-2H-インダゾールを実施例 5.1 と同様の操作で反応させ、N-(2-(4-(4-メチルフェニル)ビペラジン-1-イル)エチル)-N-(4,5,6,7-テトラハイドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル)-4-ニトロベンズアミドを得る。この化合物を実施例 5.1 と同様の操作で反応させ、4-アミノ-N-(2-(4-(4-メチルフェニル)ビペラジン-1-イル)エチル)-N-(4,5,6,7-テトラハイドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル) ベンズアミドを得る。

実施例 5.5

3-((2-(4-(4-メトキシフェニル)ビペラジン-1-イル)エチル)アミノ)-4,5,6,7-テトラハイドロ-2-メチル-2H-インダゾールを実施例 5.1 と同様の操作で反応させ、N-(2-(4-(4-メトキシフェニル)ビペラジン-1-イル)エチル)-N-(4,5,6,7-テトラハイドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル)-4-ニトロベンズアミドを得る。

アミドを得る。この化合物を実施例 5.1 と同様の操作で反応させ、4-アミノ-N-(2-(4-(4-メトキシフェニル)ビペラジン-1-イル)エチル)-N-(4,5,6,7-テトラハイドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル) ベンズアミドを得る。

実施例 5.6

3-((2-(4-(3-クロロフェニル)ビペラジン-1-イル)エチル)アミノ)-4,5,6,7-テトラハイドロ-2-メチル-2H-インダゾールを実施例 5.1 と同様の操作で反応させ、N-(2-(4-(3-クロロフェニル)ビペラジン-1-イル)エチル)-N-(4,5,6,7-テトラハイドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル)-4-ニトロベンズアミドを得る。この化合物を実施例 5.1 と同様の操作で反応させ、4-アミノ-N-(2-(4-(3-クロロフェニル)ビペラジン-1-イル)エチル)-N-(4,5,6,7-テトラハイドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル) ベンズアミドを得る。

【0105】実施例 5.7

3-((2-(4-(2-クロロフェニル)ビペラジン-1-イル)エチル)アミノ)-4,5,6,7-テトラハイドロ-2-メチル-2H-インダゾールを実施例 5.1 と同様の操作で反応させ、N-(2-(4-(2-クロロフェニル)ビペラジン-1-イル)エチル)-N-(4,5,6,7-テトラハイドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル)-4-ニトロベンズアミドを得る。この化合物を実施例 5.1 と同様の操作で反応させ、4-アミノ-N-(2-(4-(2-クロロフェニル)ビペラジン-1-イル)エチル)-N-(4,5,6,7-テトラハイドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル) ベンズアミドを得る。

実施例 5.8

3-((2-(4-フェニルビペラジン-1-イル)エチル)アミノ)-4,5,6,7-テトラハイドロ-2-メチル-2H-インダゾールを実施例 5.1 と同様の操作で反応させ、N-(2-(4-フェニルビペラジン-1-イル)エチル)-N-(4,5,6,7-テトラハイドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル)-4-ニトロベンズアミドを得る。この化合物を実施例 5.1 と同様の操作で反応させ、4-アミノ-N-(2-(4-(4-フェニルビペラジン-1-イル)エチル)-N-(4,5,6,7-テトラハイドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル) ベンズアミドを得る。

実施例 5.9

3-((2-(4-(3-トリフルオロメチルフェニル)ビペラジン-1-イル)エチル)アミノ)-4,5,6,7-テトラハイドロ-2-メチル-2H-インダゾールを実施例 5.1 と同様の操作で反応させ、N-(2-(4-(3-トリフルオロメチルフェニル)ビペ

ラジン-1-イル) エチル) -N- (4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル) -4-ニトロベンズアミドを得る。この化合物を実施例51と同様の操作で反応させ、4-アミノ-N- (2-(4-(3-トリフルオロメチルフェニル)ビペラジン-1-イル)エチル) -N- (4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル) ベンズアミドを得る。

実施例6 0

3-((2-(4-(4-ジメチルアミノフェニル)ビペラジン-1-イル)エチル)アミノ)-4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2-メチル-2H-インダゾールを実施例51と同様の操作で反応させ、N- (2-(4-(4-ジメチルアミノフェニル)ビペラジン-1-イル)エチル) -N- (4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル) -4-ニトロベンズアミドを得る。この化合物を実施例51と同様の操作で反応させ、4-アミノ-N- (2-(4-(4-ジメチルアミノフェニル)ビペラジン-1-イル)エチル) -N- (4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル) ベンズアミドを得る。

実施例6 1

3-((2-(4-(3, 4-ジフルオロフェニル)ビペラジン-1-イル)エチル)アミノ)-4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2-メチル-2H-インダゾールを実施例51と同様の操作で反応させ、N- (2-(4-(3, 4-ジフルオロフェニル)ビペラジン-1-イル)エチル) -N- (4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル) -4-ニトロベンズアミドを得る。この化合物を実施例51と同様の操作で反応させ、4-アミノ-N- (2-(4-(3, 4-ジフルオロフェニル)ビペラジン-1-イル)エチル) -N- (4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル) ベンズアミドを得る。

【0106】 実施例6 2

3-((2-(4-(2, 4-ジフルオロフェニル)ビペラジン-1-イル)エチル)アミノ)-4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2-メチル-2H-インダゾールを実施例51と同様の操作で反応させ、N- (2-(4-(2, 4-ジフルオロフェニル)ビペラジン-1-イル)エチル) -N- (4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル) -4-ニトロベンズアミドを得る。この化合物を実施例51と同様の操作で反応させ、4-アミノ-N- (2-(4-(2, 4-ジフルオロフェニル)ビペラジン-1-イル)エチル) -N- (4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル) ベンズアミドを得る。

実施例6 3

3-((2-(4-(6-フルオロ-1, 2-ペニズイソキサゾール-3-イル)ビペリジン-1-イル)エチル)アミノ)-4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2-メチル-2H-インダゾールを実施例51と同様の操作で反応させ、N- (2-(4-(6-フルオロ-1, 2-ペニズイソキサゾール-3-イル)ビペリジン-1-イル)エチル) -N- (4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル) -4-ニトロベンズアミドを得る。この化合物を実施例51と同様の操作で反応させ、4-アミノ-N- (2-(4-(6-フルオロ-1, 2-ペニズイソキサゾール-3-イル)ビペリジン-1-イル)エチル) -N- (4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル) ベンズアミドを得る。

実施例6 4

3-((2-(4-(5-メチル-1-ペニソフラン-3-イル)ビペリジン-1-イル)エチル)アミノ)-4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2-メチル-2H-インダゾールを実施例51と同様の操作で反応させ、N- (2-(4-(5-メチル-1-ペニソフラン-3-イル)ビペリジン-1-イル)エチル) -N- (4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル) -4-ニトロベンズアミドを得る。この化合物を実施例51と同様の操作で反応させ、4-アミノ-N- (2-(4-(5-メチル-1-ペニソフラン-3-イル)ビペリジン-1-イル)エチル) -N- (4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル) ベンズアミドを得る。

実施例6 5

N- (4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル) -4-ニトロベンズアミド900mgをジメチルホルムアミド10mlに溶解し、室温で水素化ナトリウム132mgと触量のヨウ化ナトリウムを加えた。室温で30分攪拌した後、70℃で4-ペニソイソル-1-(2-クロロエチル)ビペリジン754mgのジメチルホルムアミド溶液5mlを滴下した。反応終了後、溶媒を減圧で留去し、水を加え酢酸エチルで抽出した。硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧で留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、N- (2-(4-ペニソイソルビペリジン-1-イル)エチル) -N- (4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル) -4-ニトロベンズアミドを得た。この化合物を3.5%塩酸5ml-メタノール5ml混合溶媒に溶解させ、冰冷下スズ粉末356mgを加えた。反応終了後、反応液を炭酸カリウム水溶液で塩基性と、クロロホルムで抽出した。硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精

製することにより、4-アミノ-N-(2-(4-ベンゾイルビペリジン-1-イル)エチル)-N-(4,5,6,7-テトラハイドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル)ベンズアミドを得た。融点155℃-158℃

【0107】実施例6 6

N-(4,5,6,7-テトラハイドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル)-4-ニトロベンズアミドと4-(4-フルオロベンゾイル)-1-(2-クロロエチル)ビペリジンを実施例6 5と同様の操作で反応させ、N-(2-(4-(4-フルオロベンゾイル)ビペリジン-1-イル)エチル)-N-(4,5,6,7-テトラハイドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル)ベンズアミドを得る。

実施例6 7

N-(4,5,6,7-テトラハイドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル)-4-ニトロベンズアミドと4-(4-クロロベンゾイル)-1-(2-クロロエチル)ビペリジンを実施例6 5と同様の操作で反応させ、N-(2-(4-(4-クロロベンゾイル)ビペリジン-1-イル)エチル)-N-(4,5,6,7-テトラハイドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル)ベンズアミドを得る。

実施例6 8

N-(4,5,6,7-テトラハイドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル)-4-ニトロベンズアミドと4-(4-メチルベンゾイル)-1-(2-クロロエチル)ビペリジンを実施例6 5と同様の操作で反応させ、N-(2-(4-(4-メチルベンゾイル)ビペリジン-1-イル)エチル)-N-(4,5,6,7-テトラハイドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル)ベンズアミドを得る。

実施例6 9

N-(4,5,6,7-テトラハイドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル)-4-ニトロベンズア

ミドと4-(4-メトキシベンゾイル)-1-(2-クロロエチル)ビペリジンを実施例6 5と同様の操作で反応させ、N-(2-(4-(4-メトキシベンゾイル)ビペリジン-1-イル)エチル)-N-(4,5,6,7-テトラハイドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル)-4-ニトロベンズアミドを得る。この化合物を実施例6 5と同様の操作で反応させ、4-アミノ-N-(2-(4-(4-メトキシベンゾイル)ビペリジン-1-イル)エチル)-N-(4,5,6,7-テトラハイドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル)ベンズアミドを得る。

【0108】実施例7 0

N-(4,5,6,7-テトラハイドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル)-4-ニトロベンズアミドと4-(2-クロロベンゾイル)-1-(2-クロロエチル)ビペリジンを実施例6 5と同様の操作で反応させ、N-(2-(4-(2-クロロベンゾイル)ビペリジン-1-イル)エチル)-N-(4,5,6,7-テトラハイドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル)-4-ニトロベンズアミドを得る。この化合物を実施例6 5と同様の操作で反応させ、4-アミノ-N-(2-(4-(2-クロロベンゾイル)ビペリジン-1-イル)エチル)-N-(4,5,6,7-テトラハイドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル)ベンズアミドを得る。

実施例7 1

N-(4,5,6,7-テトラハイドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル)-4-ニトロベンズアミドと4-(3-トリフルオロメチルベンゾイル)-1-(2-クロロエチル)ビペリジンを実施例6 5と同様の操作で反応させ、N-(2-(4-(3-トリフルオロメチルベンゾイル)ビペリジン-1-イル)エチル)-N-(4,5,6,7-テトラハイドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル)-4-ニトロベンズアミドを得る。この化合物を実施例6 5と同様の操作で反応させ、4-アミノ-N-(2-(4-(3-トリフルオロメチルベンゾイル)ビペリジン-1-イル)エチル)-N-(4,5,6,7-テトラハイドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル)ベンズアミドを得る。

実施例7 2

N-(4,5,6,7-テトラハイドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル)-4-ニトロベンズアミドと4-(4-ジメチルアミノベンゾイル)-1-(2-クロロエチル)ビペリジンを実施例6 5と同様の操作で反応させ、N-(2-(4-(4-ジメチルアミノベンゾイル)ビペリジン-1-イル)エチル)-N-(4,5,6,7-テトラハイドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル)-4-ニトロベンズアミドを得る。この化合物を実施例6 5と同様の操作で反応させ、

せ、4-アミノ-N-(2-(4-(4-ジメチルアミノペニソイル)ビペリジン-1-イル)エチル)-N-(4,5,6,7-テトラハイドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル)ベンズアミドを得る。

実施例7 3

N-(4,5,6,7-テトラハイドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル)-4-ニトロベンズアミドと4-(3,4-ジフルオロベンゾイル)-1-(2-クロロエチル)ビペリジンを実施例6 5と同様の操作で反応させ、N-(2-(4-(3,4-ジフルオロベンゾイル)ビペリジン-1-イル)エチル)-N-(4,5,6,7-テトラハイドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル)-4-ニトロベンズアミドを得る。この化合物を実施例6 5と同様の操作で反応させ、4-アミノ-N-(2-(4-(3,4-ジフルオロベンゾイル)ビペリジン-1-イル)エチル)-N-(4,5,6,7-テトラハイドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル)ベンズアミドを得る。

【0109】実施例7 4

N-(4,5,6,7-テトラハイドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル)-4-ニトロベンズアミドと4-(2,4-ジフルオロベンゾイル)-1-(2-クロロエチル)ビペリジンを実施例6 5と同様の操作で反応させ、N-(2-(4-(2,4-ジフルオロベンゾイル)ビペリジン-1-イル)エチル)-N-(4,5,6,7-テトラハイドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル)-4-ニトロベンズアミドを得る。この化合物を実施例6 5と同様の操作で反応させ、4-アミノ-N-(2-(4-(2,4-ジフルオロベンゾイル)ビペリジン-1-イル)エチル)-N-(4,5,6,7-テトラハイドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル)ベンズアミドを得る。

実施例7 5

3-(2-(4-フェニルビペリジン-1-イル)エチル)アミノ)-4,5,6,7-テトラハイドロ-2-メチル-2H-インダゾールを実施例5 1と同様の操作で反応させ、N-(2-(4-フェニルビペリジン-1-イル)エチル)-N-(4,5,6,7-テトラハイドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル)ベンズアミドを得る。

実施例7 6

3-(2-(4-(4-フルオロフェニル)ビペリジン-1-イル)エチル)アミノ)-4,5,6,7-テトラハイドロ-2-メチル-2H-インダゾールを実施例5 1と同様の操作で反応させ、N-(2-(4-(4-フルオロフェニル)ビペリジン-1-イル)エチル)

-N-(4,5,6,7-テトラハイドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル)-4-ニトロベンズアミドを得る。この化合物を実施例5 1と同様の操作で反応させ、4-アミノ-N-(2-(4-(4-フルオロフェニル)ビペリジン-1-イル)エチル)-N-(4,5,6,7-テトラハイドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル)ベンズアミドを得る。

実施例7 7

3-(2-(1,2,3,6-テトラハイドロ-4-フェニルビペリジン-1-イル)エチル)アミノ)-4,5,6,7-テトラハイドロ-2-メチル-2H-インダゾールを実施例5 1と同様の操作で反応させ、N-(2-(1,2,3,6-テトラハイドロ-4-フェニルビペリジン-1-イル)エチル)-N-(4,5,6,7-テトラハイドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル)-4-ニトロベンズアミドを得る。この化合物を実施例5 1と同様の操作で反応させ、4-アミノ-N-(2-(1,2,3,6-テトラハイドロ-4-フェニルビペリジン-1-イル)エチル)-N-(4,5,6,7-テトラハイドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル)ベンズアミドを得る。

【0110】実施例7 8

3-(2-(4-フルオロフェニル)-1,2,3,6-テトラハイドロビペリジン-1-イル)エチル)アミノ)-4,5,6,7-テトラハイドロ-2-メチル-2H-インダゾールを実施例5 1と同様の操作で反応させ、N-(2-(4-(4-フルオロフェニル)-1,2,3,6-テトラハイドロビペリジン-1-イル)エチル)-N-(4,5,6,7-テトラハイドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル)-4-ニトロベンズアミドを得る。この化合物を実施例5 1と同様の操作で反応させ、4-アミノ-N-(2-(4-(4-フルオロフェニル)-1,2,3,6-テトラハイドロビペリジン-1-イル)エチル)-N-(4,5,6,7-テトラハイドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル)ベンズアミドを得る。

実施例7 9

3-(2-(4-(4-クロロフェニル)ビペラジン-1-イル)エチル)アミノ)-4,5,6,7-テトラハイドロ-2-メチル-2H-インダゾール1.5 gとトリエチルアミン1.7 m lを二塩化メチレン3.0 m lに溶解し、氷冷下ベンゾイルクロロド0.84 gを加えた。反応終了後、反応液を水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、N-(2-(4-(4-クロロフェニル)ビペラジン-1-イル)エチル)-N-(4,5,6,7-テトラハイドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル)ベンズアミド0.68 gを得た。融点138-139°C

実施例 8 0

N-(4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル)ベンズアミド 1.0 g をジメチルホルムアミド 1.0 m l に溶解し、室温で水素化ナトリウム 1.76 mg と触媒量のヨウ化ナトリウムを加えた。室温で 3 分攪拌した後、7.0°C で 4-ベンゾイル-1-(2-クロロエチル)ビペラジン 1.0 g のジメチルホルムアミド溶液 5 m l を滴下した。反応終了後、溶媒を減圧留去し、水を加え酢酸エチルで抽出した。硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、N-(2-(4-ベンゾイル)ビペラジン-1-イル)エチル) - N-(4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル)ベンズアミド 0.4 g を得た。融点 162-164°C

実施例 8 1

3-(2-(4-(4-フルオロフェニル)ビペラジン-1-イル)エチル)アミノ) - 4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2-メチル-2H-インダゾールと 2-ビリジンカルボニルクロリドを実施例 7 9 と同様の操作で反応させ、N-(2-(4-フルオロフェニル)ビペラジン-1-イル)エチル) - N-(4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル) - 2-ビリジンカルボキサミドを得る。

実施例 8 2

N-(4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル) - 2-ビリジンカルボキサミドと 4-ベンゾイル-1-(2-クロロエチル)ビペラジンを実施例 8 0 と同様の操作で反応させ、N-(2-(4-ベンゾイル)ビペラジン-1-イル)エチル) - N-(4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル) - 2-ビリジンカルボキサミドを得る。

【0111】実施例 8 3

3-(2-(4-(4-フルオロフェニル)ビペラジン-1-イル)エチル)アミノ) - 4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2-メチル-2H-インダゾールと 4-クロロベンゾイルクロリドを実施例 7 9 と同様の操作で反応させ、N-(2-(4-(4-フルオロフェニル)ビペラジン-1-イル)エチル) - N-(4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル) - 4-クロロベンズアミドを得る。

実施例 8 4

N-(4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル) - 4-クロロベンズアミドと 4-ベンゾイル-1-(2-クロロエチル)ビペラジンを実施例 8 0 と同様の操作で反応させ、N-(2-(4-ベンゾイル)ビペラジン-1-イル)エチル) - N-(4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル) - 4-フルオロベンズアミドを得る。

2H-インダゾール-3-イル) - 4-クロロベンズアミドを得る。

実施例 8 5

3-(2-(4-(4-フルオロフェニル)ビペラジン-1-イル)エチル)アミノ) - 4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2-メチル-2H-インダゾールと 4-メトキシベンゾイルクロリドを実施例 7 9 と同様の操作で反応させ、N-(2-(4-(4-フルオロフェニル)ビペラジン-1-イル)エチル) - N-(4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル) - 4-メトキシベンズアミドを得る。

実施例 8 6

N-(4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル) - 4-メトキシベンズアミドと 4-ベンゾイル-1-(2-クロロエチル)ビペラジンを実施例 8 0 と同様の操作で反応させ、N-(2-(4-ベンゾイル)ビペラジン-1-イル)エチル) - N-(4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル) - 4-メトキシベンズアミドを得る。

実施例 8 7

3-(2-(4-(4-フルオロフェニル)ビペラジン-1-イル)エチル)アミノ) - 4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2-メチル-2H-インダゾールと 3-ビリジンカルボニルクロリドを実施例 7 9 と同様の操作で反応させ、N-(2-(4-(4-フルオロフェニル)ビペラジン-1-イル)エチル) - N-(4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル) - 3-ビリジンカルボキサミドを得る。

【0112】実施例 8 8

N-(4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル) - 3-ビリジンカルボキサミドと 4-ベンゾイル-1-(2-クロロエチル)ビペラジンを実施例 8 0 と同様の操作で反応させ、N-(2-(4-ベンゾイル)ビペラジン-1-イル)エチル) - N-(4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル) - 3-ビリジンカルボキサミドを得る。

実施例 8 9

3-(2-(4-(4-フルオロフェニル)ビペラジン-1-イル)エチル)アミノ) - 4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2-メチル-2H-インダゾールと 4-フルオロベンゾイルクロリドを実施例 7 9 と同様の操作で反応させ、N-(2-(4-(4-フルオロフェニル)ビペラジン-1-イル)エチル) - N-(4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル) - 4-フルオロベンズアミドを得る。

実施例 9 0

N-(4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2-メチル-

2H-インダゾール-3-イル) -4-フルオロベンズアミドと4-ベンゾイル-1-(2-クロロエチル)ビペリジンを実施例80と同様の操作で反応させ、N-(2-(4-ベンゾイルビペリジン-1-イル)エチル)-N-(4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル) -4-フルオロベンズアミドを得る。

実施例91

4-アミノ-N-(2-(4-ベンゾイルビペリジン-1-イル)エチル)-N-(4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル)ベンズアミドをメタノールに溶解し、氷冷下で水素化ホウ素ナトリウムを加える。反応終了後、反応液を氷水中にあけ、酢酸エチルで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥する。濾液を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、4-アミノ-N-(2-(4-(フェニルヒドロキシメチル)ビペリジン-1-イル)エチル)-N-(4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル)ベンズアミドを得る。

【0113】実施例92

N-(4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル) -4-ニトロベンズアミドと4-ベンジル-1-(2-クロロエチル)ビペリジンを実施例65と同様の操作で反応させ、N-(2-(4-ベンジルビペリジン-1-イル)エチル)-N-(4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル) -4-ニトロベンズアミドを得る。この化合物を実施例65と同様の操作で反応させ、4-アミノ-N-(2-(4-ベンジルビペリジン-1-イル)エチル)-N-(4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル)ベンズアミドを得る。

実施例93

3-(3-(4-(4-フルオロフェニル)ビペラジン-1-イル)プロビル)アミノ)-N-(4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2-メチル-2H-インダゾールを実施例51と同様の操作で反応させ、N-(3-(4-(4-フルオロフェニル)ビペラジン-1-イル)プロビル)-N-(4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル) -4-ニトロベンズアミドを得る。この化合物を実施例51と同様の操作で反応させ、4-アミノ-N-(3-(4-(4-フルオロフェニル)ビペラジン-1-イル)プロビル)-N-(4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル)ベンズアミドを得る。

実施例94

N-(4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル) -4-ニトロベンズア

ミドと4-ベンゾイル-1-(3-クロロプロピル)ビペリジンを実施例65と同様の操作で反応させ、N-(3-(4-ベンゾイルビペリジン-1-イル)プロピル)-N-(4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル) -4-ニトロベンズアミドを得る。この化合物を実施例65と同様の操作で反応させ、4-アミノ-N-(3-(4-ベンゾイルビペリジン-1-イル)プロピル)-N-(4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル)ベンズアミドを得る。

実施例95

3-(4-(4-(4-フルオロフェニル)ビペラジン-1-イル)ブチル)アミノ)-N-(4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2-メチル-2H-インダゾールを実施例51と同様の操作で反応させ、N-(4-(4-(4-フルオロフェニル)ビペラジン-1-イル)ブチル)-N-(4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル) -4-ニトロベンズアミドを得る。この化合物を実施例51と同様の操作で反応させ、4-アミノ-N-(4-(4-(4-フルオロフェニル)ビペラジン-1-イル)ブチル)-N-(4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル)ベンズアミドを得る。

【0114】実施例96

N-(4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル) -4-ニトロベンズアミドと4-ベンゾイル-1-(4-クロロブチル)ビペリジンを実施例65と同様の操作で反応させ、N-(4-(4-ベンゾイルビペリジン-1-イル)ブチル)-N-(4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル) -4-ニトロベンズアミドを得る。この化合物を実施例65と同様の操作で反応させ、4-アミノ-N-(4-(4-ベンゾイルビペリジン-1-イル)ブチル)-N-(4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル)ベンズアミドを得る。

実施例97

3-(2-(4-(4-フルオロフェニル)ビペラジン-1-イル)エチル)アミノ)-N-(4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2-フェニル-2H-インダゾールを実施例51と同様の操作で反応させ、N-(2-(4-(4-フルオロフェニル)ビペラジン-1-イル)エチル)-N-(4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2-フェニル-2H-インダゾール-3-イル) -4-ニトロベンズアミドを得る。この化合物を実施例51と同様の操作で反応させ、4-アミノ-N-(2-(4-(4-フルオロフェニル)ビペラジン-1-イル)エチル)-N-(4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2-フェニル-2H-インダゾール-3-イル)ベンズアミドを得る。

実施例 9 8

N-(4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2-フェニル-2H-インダゾール-3-イル)-4-ニトロベンズアミドと4-ベンゾイル-1-(2-クロロエチル)ビペリジンを実施例65と同様の操作で反応させ、N-(2-(4-ベンゾイルビペリジン-1-イル)エチル)-N-(4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2-フェニル-2H-インダゾール-3-イル)-4-ニトロベンズアミドを得る。この化合物を実施例65と同様の操作で反応させ、N-(2-(4-ベンゾイルビペリジン-1-イル)エチル)-N-(4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2-フェニル-2H-インダゾール-3-イル)-4-ニトロベンズアミドを得る。この化合物を実施例65と同様の操作で反応させ、4-アミノ-N-(2-(4-ベンゾイルビペリジン-1-イル)エチル)-N-(4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2-フェニル-2H-インダゾール-3-イル)ベンズアミドを得る。

【0115】実施例 9 9

N-(4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2-第3級ブチルオキシカルボニル-2H-インダゾール-3-イル)-4-ニトロベンズアミドと4-(4-フルオロフェニル)-1-(2-クロロエチル)ビペラジンを実施例65と同様の操作で反応させ、N-(2-(4-(4-フルオロフェニル)ビペラジン-1-イル)エチル)-N-(4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2-第3級ブチルオキシカルボニル-2H-インダゾール-3-イル)-4-ニトロベンズアミドを得る。この化合物を実施例65と同様の操作で反応させ、4-アミノ-N-(2-(4-(4-フルオロフェニル)ビペラジン-1-イル)エチル)-N-(4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2-第3級ブチルオキシカルボニル-2H-インダゾール-3-イル)-4-ニトロベンズアミドを得る。この化合物を実施例65と同様の操作で反応させ、4-アミノ-N-(2-(4-(4-フルオロフェニル)ビペラジン-1-イル)エチル)-N-(4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2-第3級ブチルオキシカルボニル-2H-インダゾール-3-イル)-4-ニトロベンズアミドを得る。この化合物を二塩化メチレンに溶解し、氷冷下トリフルオロ酢酸を加える。反応終了後、反応液を氷水水中に注ぎ、炭酸カリウムで塩基性とし、クロロホルムで抽出する。硫酸マグネシウムで乾燥後溶液を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、4-アミノ-N-(2-(4-(4-フルオロフェニル)ビペラジン-1-イル)エチル)-N-(4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2H-インダゾール-3-イル)ベンズアミドを得る。

実施例 1 0 0

N-(4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2-第3級ブチルオキシカルボニル-2H-インダゾール-3-イル)-4-ニトロベンズアミドと4-ベンゾイル-1-(2-クロロエチル)ビペリジンを実施例65と同様の操作で反応させ、N-(2-(4-ベンゾイルビペリジン-1-イル)エチル)-N-(4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2-第3級ブチルオキシカルボニル-2H-インダゾール-3-イル)-4-ニトロベンズアミドを得る。この化合物を実施例65と同様の操作で反応させ、4-アミノ-N-(2-(4-ベンゾイルビペリジン-1-イル)エチル)-N-(4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2-第3級ブチルオキシカルボニル-2H-インダゾール-3-イル)ベンズアミドを得る。

-インダゾール-3-イル)ベンズアミドを得る。この化合物を実施例99と同様の操作で反応させ、4-アミノ-N-(2-(4-ベンゾイルビペリジン-1-イル)エチル)-N-(4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2H-インダゾール-3-イル)ベンズアミドを得る。

実施例 1 0 1

3-(2-(4-(4-フルオロフェニル)ビペラジン-1-イル)エチル)アミノ)-4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2-メチル-2H-インダゾールとシクロヘキサンカルボニルクロロドを実施例79と同様の操作で反応させ、N-(2-(4-(4-フルオロフェニル)ビペラジン-1-イル)エチル)-N-(4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル)シクロヘキサンカルボキサミドを得る。

【0116】実施例 1 0 2

N-(4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル)シクロヘキサンカルボキサミドと4-ベンゾイル-1-(2-クロロエチル)ビペリジンを実施例80と同様の操作で反応させ、N-(2-(4-ベンゾイルビペリジン-1-イル)エチル)-N-(4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル)シクロヘキサンカルボキサミドを得る。

実施例 1 0 3

3-(2-(4-(4-クロロフェニル)ビペラジン-1-イル)エチル)アミノ)-4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2-メチル-2H-インダゾールとアセチルクロロドを実施例79と同様の操作で反応させ、N-(2-(4-(4-クロロフェニル)ビペラジン-1-イル)エチル)-N-(4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル)アセタミド・2・シウ酸塩・1水和物を得た。融点155-156°C

実施例 1 0 4

N-(4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル)アセタミドと4-ベンゾイル-1-(2-クロロエチル)ビペリジンを実施例80と同様の操作で反応させ、N-(2-(4-ベンゾイルビペリジン-1-イル)エチル)-N-(4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル)アセタミドを得る。

実施例 1 0 5

3-(2-(4-(4-フルオロフェニル)ビペラジン-1-イル)エチル)アミノ)-2, 4, 6, 7-テトラハイドロピラノ(4, 3-1)ピラゾールを実施例51と同様の操作で反応させ、N-(2-(4-(4-フルオロフェニル)ビペラジン-1-イル)エチル)-N-(2, 4, 6, 7-テトラハイドロピラノ(4, 3-

—c] ピラゾール—3—イル) —4—ニトロベンズアミドを得る。この化合物を実施例 5 1 と同様の操作で反応させ、4—アミノ—N—(2—(4—(4—フルオロフェニル) ピペラジン—1—イル) エチル) —N—(2, 4, 6, 7—テトラハイドロピラノ [4, 3—c] ピラゾール—3—イル) ベンズアミドを得る。

実施例 1 0 6

N—(2, 4, 6, 7—テトラハイドロピラノ [4, 3—c] ピラゾール—3—イル) —4—ニトロベンズアミドと4—ベンゾイル—1—(2—クロロエチル) ピペラジンを実施例 6 5 と同様の操作で反応させ、N—(2—(4—ベンゾイルピペラジン—1—イル) エチル) —N—(2, 4, 6, 7—テトラハイドロピラノ [4, 3—c] ピラゾール—3—イル) —4—ニトロベンズアミドを得る。この化合物を実施例 6 5 と同様の操作で反応させ、4—アミノ—N—(2—(4—ベンゾイルピペラジン—1—イル) エチル) —N—(2, 4, 6, 7—テトラハイドロピラノ [4, 3—c] ピラゾール—3—イル) ベンズアミドを得る。

【0 1 1 7】実施例 1 0 7

3—((2—(4—(4—フルオロフェニル) ピペラジン—1—イル) エチル) アミノ) —2, 4, 6, 7—テトラハイドロチオピラノ [4, 3—c] ピラゾールを実施例 5 1 と同様の操作で反応させ、N—(2—(4—(4—フルオロフェニル) ピペラジン—1—イル) エチル) —N—(2, 4, 6, 7—テトラハイドロチオピラノ [4, 3—c] ピラゾール—3—イル) —4—ニトロベンズアミドを得る。この化合物を実施例 5 1 と同様の操作で反応させ、4—アミノ—N—(2—(4—(4—フルオロフェニル) ピペラジン—1—イル) エチル) —N—(2, 4, 6, 7—テトラハイドロチオピラノ [4, 3—c] ピラゾール—3—イル) ベンズアミドを得る。

実施例 1 0 8

N—(2, 4, 6, 7—テトラハイドロチオピラノ [4, 3—c] ピラゾール—3—イル) —4—ニトロベンズアミドと4—ベンゾイル—1—(2—クロロエチル) ピペラジンを実施例 6 5 と同様の操作で反応させ、N—(2—(4—ベンゾイルピペラジン—1—イル) エチル) —N—(2, 4, 6, 7—テトラハイドロチオピラノ [4, 3—c] ピラゾール—3—イル) —4—ニトロベンズアミドを得る。この化合物を実施例 6 5 と同様の操作で反応させ、4—アミノ—N—(2—(4—ベンゾイルピペラジン—1—イル) エチル) —N—(2, 4, 6, 7—テトラハイドロチオピラノ [4, 3—c] ピラゾール—3—イル) ベンズアミドを得る。

実施例 1 0 9

4—アミノ—N—(2—(4—(4—フルオロフェニル) ピペラジン—1—イル) エチル) —N—(2, 4, 6, 7—テトラハイドロチオピラノ [4, 3—c] ピラ

ゾール—3—イル) ベンズアミドをギ酸に溶解し、氷冷下、3 0 % 過酸化水素を滴下し、5 °C 以下で攪拌する。反応終了後、反応液を氷水にあけ、炭酸カリウムで塩基性とした後に酢酸エチルで抽出する。硫酸マグネシウムで乾燥後溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、4—アミノ—N—(2—(4—(4—フルオロフェニル) ピペラジン—1—イル) エチル) —N—(2, 4, 6, 7—テトラハイドロチオピラノ [4, 3—c] ピラゾール—5—オキシド—3—イル) ベンズアミドを得る。

【0 1 1 8】実施例 1 1 0

4—アミノ—N—(2—(4—ベンゾイルピペラジン—1—イル) エチル) —N—(2, 4, 6, 7—テトラハイドロチオピラノ [4, 3—c] ピラゾール—3—イル) ベンズアミドを実施例 1 0 9 と同様の操作で反応させ、4—アミノ—N—(2—(4—ベンゾイルピペラジン—1—イル) エチル) —N—(2, 4, 6, 7—テトラハイドロチオピラノ [4, 3—c] ピラゾール—5—オキシド—3—イル) ベンズアミドを得る。

実施例 1 1 1

3—((2—(4—(4—フルオロフェニル) ピペラジン—1—イル) エチル) アミノ) —4, 5, 6, 7—テトラハイドロ—2H—2, 5—ジメチルピリド [4, 3—c] ピラゾールを実施例 5 1 と同様の操作で反応させ、N—(2—(4—(4—フルオロフェニル) ピペラジン—1—イル) エチル) —N—(4, 5, 6, 7—テトラハイドロ—2H—2, 5—ジメチルピリド [4, 3—c] ピラゾール) —4—ニトロベンズアミドを得る。この化合物を実施例 5 1 と同様の操作で反応させ、4—アミノ—N—(2—(4—(4—フルオロフェニル) ピペラジン—1—イル) エチル) —N—(4, 5, 6, 7—テトラハイドロ—2H—2, 5—ジメチルピリド [4, 3—c] ピラゾール) ベンズアミドを得る。

実施例 1 1 2

N—(4, 5, 6, 7—テトラハイドロ—2H—2, 5—ジメチルピリド [4, 3—c] ピラゾール—3—イル) —4—ニトロベンズアミドと4—ベンゾイル—1—(2—クロロエチル) ピペラジンを実施例 6 5 と同様の操作で反応させ、N—(2—(4—ベンゾイルピペラジン—1—イル) エチル) —N—(4, 5, 6, 7—テトラハイドロ—2H—2, 5—ジメチルピリド [4, 3—c] ピラゾール—3—イル) —4—ニトロベンズアミドを得る。この化合物を実施例 6 5 と同様の操作で反応させ、4—アミノ—N—(2—(4—ベンゾイルピペラジン—1—イル) エチル) —N—(4, 5, 6, 7—テトラハイドロ—2H—2, 5—ジメチルピリド [4, 3—c] ピラゾール—3—イル) ベンズアミドを得る。

実施例 1 1 3

3—((2—(4—(4—フルオロフェニル) ピペラジン—1—イル) エチル) アミノ) —4, 5, 6, 7—テ

トラハイドロ-2, 5-ジメチル-2H-インダゾールを実施例51と同様の操作で反応させ、N-(2-(4-(4-フルオロフェニル)ビペラジン-1-イル)エチル)-N-(4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2, 5-ジメチル-2H-インダゾール-3-イル)-4-ニトロベンズアミドを得る。この化合物を実施例51と同様の操作で反応させ、4-アミノ-N-(2-(4-(4-フルオロフェニル)ビペラジン-1-イル)エチル)-N-(4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2, 5-ジメチル-2H-インダゾール-3-イル)ベンズアミドを得る。

【0119】実施例114

N-(4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2, 5-ジメチル-2H-インダゾール-3-イル)-4-ニトロベンズアミドと4-ベンゾイル-1-(2-クロロエチル)ビペリジンを実施例65と同様の操作で反応させ、N-(2-(4-ベンゾイルビペラジン-1-イル)エチル)-N-(4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2, 5-ジメチル-2H-インダゾール-3-イル)-4-ニトロベンズアミドを得る。この化合物を実施例65と同様の操作で反応させ、4-アミノ-N-(2-(4-ベンゾイルビペラジン-1-イル)エチル)-N-(4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2, 5-ジメチル-2H-インダゾール-3-イル)ベンズアミドを得る。

実施例115

4-(2-(4-(4-クロロフェニル)ビペラジン-1-イル)エチル)アミノ)-5, 6, 7, 8-テトラハイドロキナゾリン0. 9 gとトリエチルアミン1 m lを塩化メチレン10 m lに溶解させ、氷冷下アセチルクロライド57.0 m gを加えた。反応終了後、反応液を炭酸カリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、流出分を濃縮することによって油状物質を得た。この物質をイソプロピルアルコールに溶解させ、イソプロピルアルコール-塩酸を加え、塩酸塩として精製し、N-(2-(4-(4-クロロフェニル)ビペラジン-1-イル)エチル)-N-(5, 6, 7, 8-テトラハイドロキナゾリン-4-イル)アセタミド・1塩酸塩・1水和物3.90 m gを得た。融点198-201°C

実施例116

4-(2-(4-(4-クロロフェニル)ビペラジン-1-イル)エチル)アミノ)-5, 6, 7, 8-テトラハイドロキナゾリン0. 7 gとベンゾイルクロライド0. 8 gを実施例115と同様に反応させ、N-(2-(4-(4-クロロフェニル)ビペラジン-1-イル)

エチル)-N-(5, 6, 7, 8-テトラハイドロキナゾリン-4-イル)ベンズアミド・1塩酸塩・1水和物0. 98 gを得た。融点192-194°C/分解

【0120】実施例117

4-(2-(4-(4-(6-フルオロ-1, 2-ベンズイソキサゾール-3-イル)ビペリジン-1-イル)エチル)アミノ)-5, 6, 7, 8-テトラハイドロキナゾリン0. 7 gとベンゾイルクロライド0. 27 m lを実施例115と同様に反応させ、N-(2-(4-(6-フルオロ-1, 2-ベンズイソキサゾール-3-イル)ビペリジン-1-イル)エチル)-N-(5, 6, 7, 8-テトラハイドロキナゾリン-4-イル)ベンズアミド・1シュウ酸0. 59 gを得た。融点184-186°C/分解

実施例118

N-(2-クロロエチル)-N-(2-メチル-4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2H-インダゾール-3-イル)ベンズアミドと4-(2, 3-ジメトキシベンゾイル)ビペリジンをジメチルホルムアミドに溶解させ、炭酸カリウムと触媒量のヨウ化カリウムを加え70°Cで加热攪拌する。反応終了後、溶媒を減圧留去し、残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出する。硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することによって、N-(2-(4-(2, 3-ジメトキシベンゾイル)ビペリジン-1-イル)エチル)-N-(2-メチル-4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2H-インダゾール-3-イル)ベンズアミドを得る。

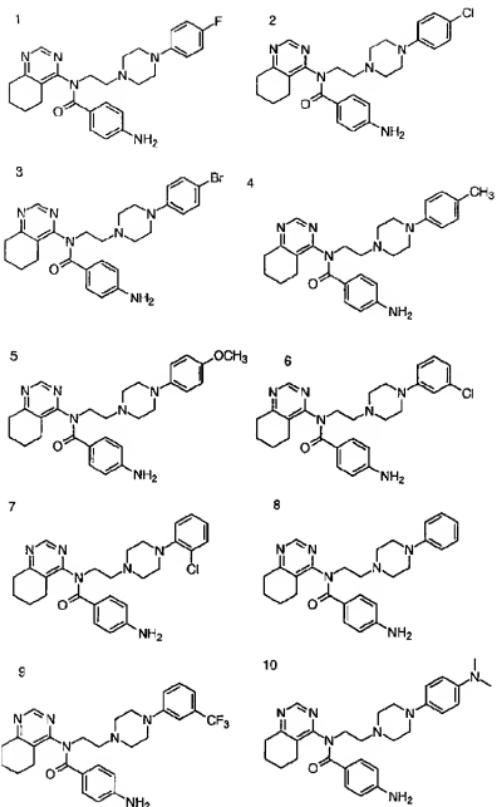
実施例119

N-(2-(4-(2, 3-ジメトキシベンゾイル)ビペリジン-1-イル)エチル)-N-(2-メチル-4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2H-インダゾール-3-イル)ベンズアミドをメタノールに溶解させ、室温で水素化ホウ素ナトリウムを加える。反応終了後、溶媒を減圧留去し、残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥する。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することによって、N-(2-(4-(2, 3-ジメトキシフェニルヒドロキシメチル)ビペリジン-1-イル)エチル)-N-(2-メチル-4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2H-インダゾール-3-イル)ベンズアミドを得る。

上記実施例で得られる化合物の構造式を化42~化53に示す。

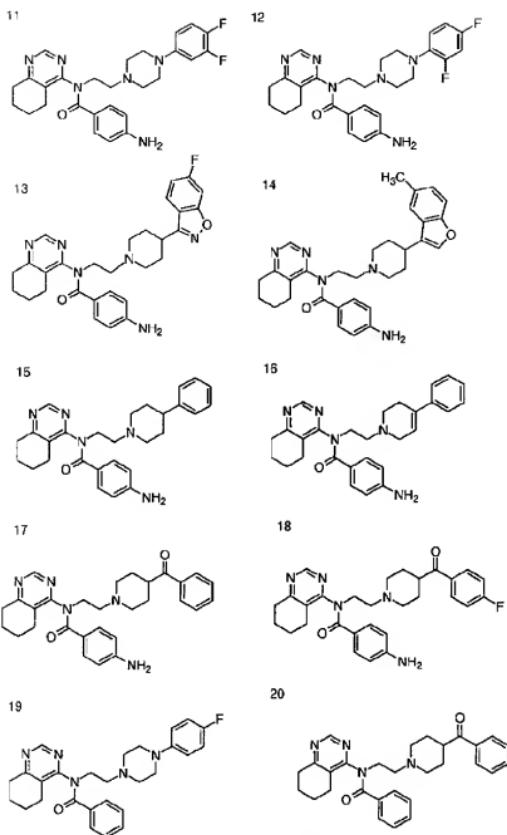
【0121】

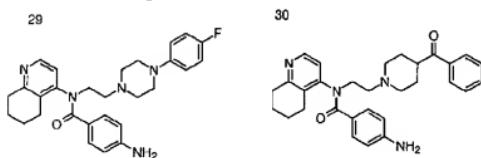
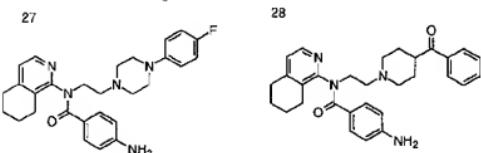
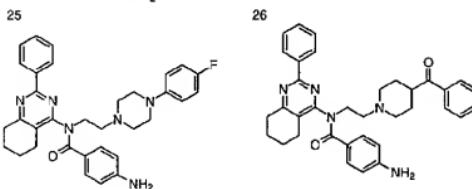
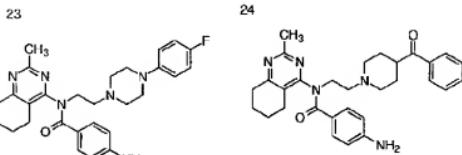
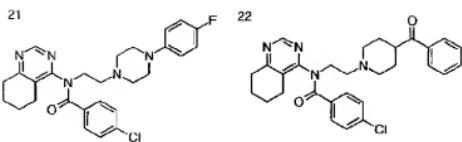
【化42】



【0 1 2 2】

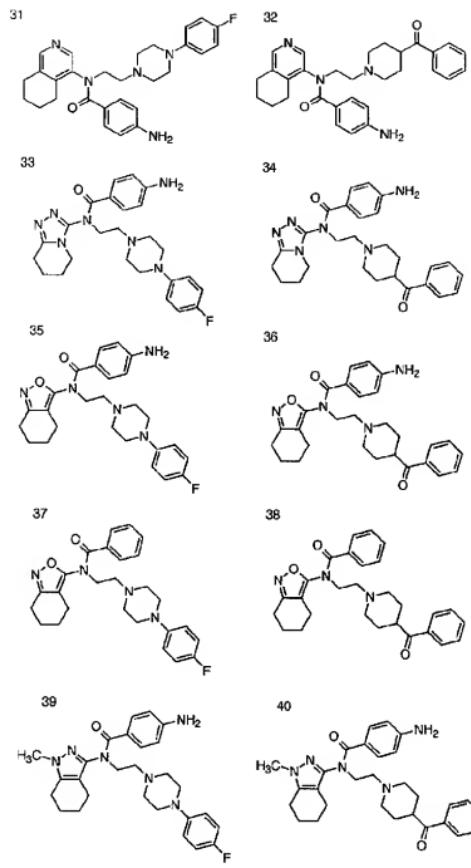
【化43】





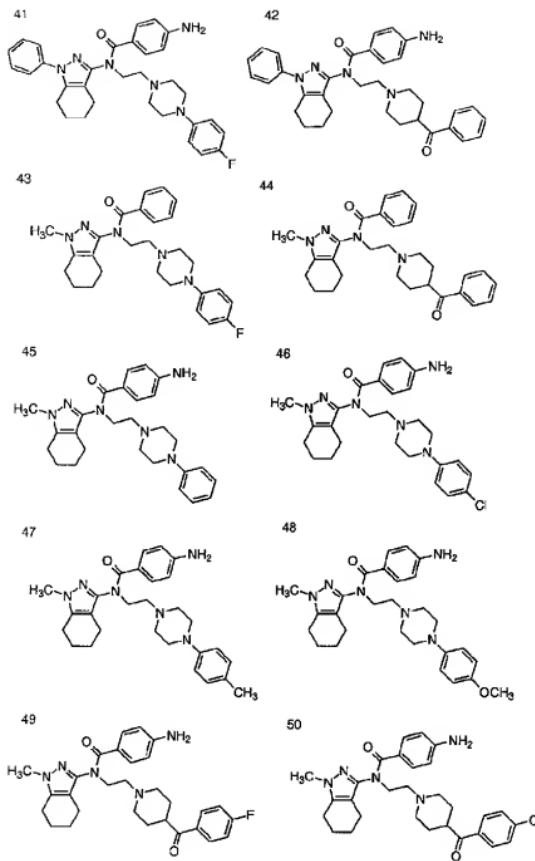
[0 1 2 4]

【化 4 5】



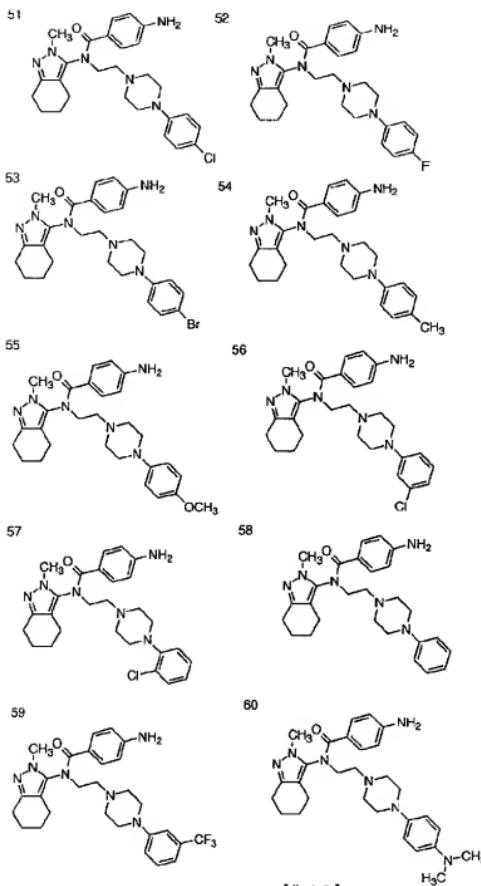
【0 1 2 5】

【化4 6】



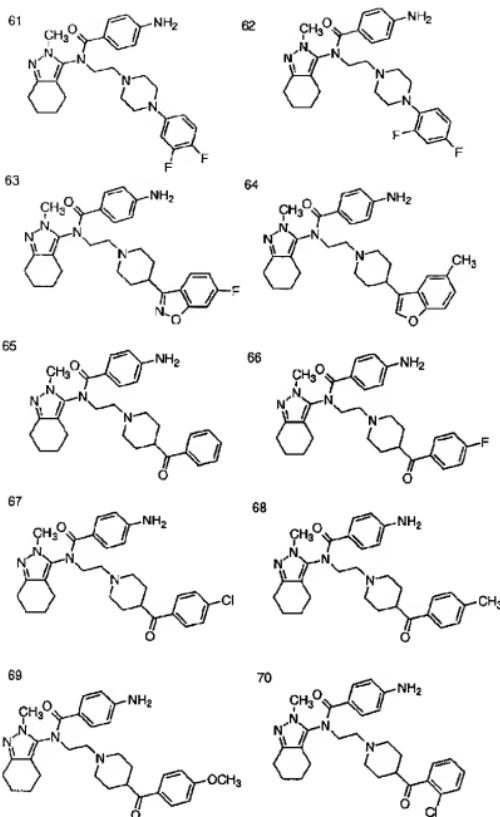
【0 1 2 6】

【化4 7】



【0 1 2 7】

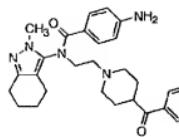
【化48】



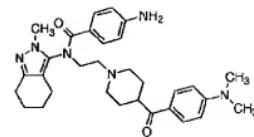
【0128】

【化49】

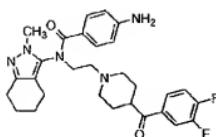
71



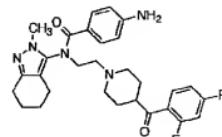
72



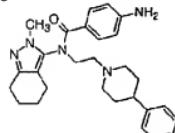
73



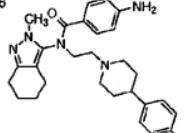
74



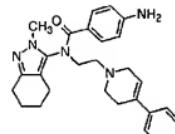
75



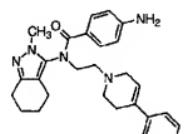
76



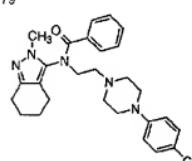
77



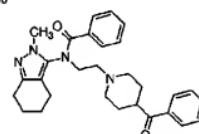
78



79

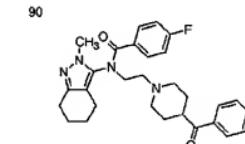
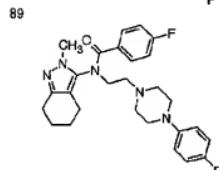
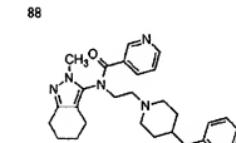
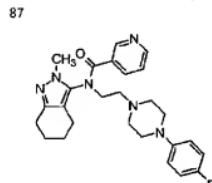
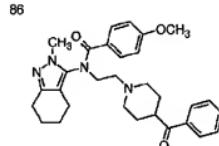
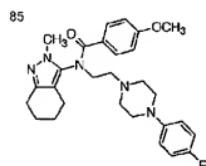
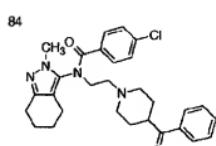
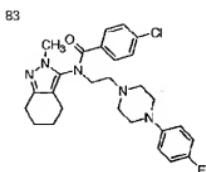
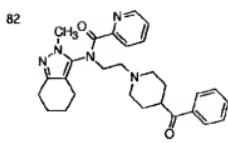
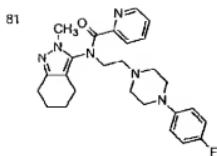


80



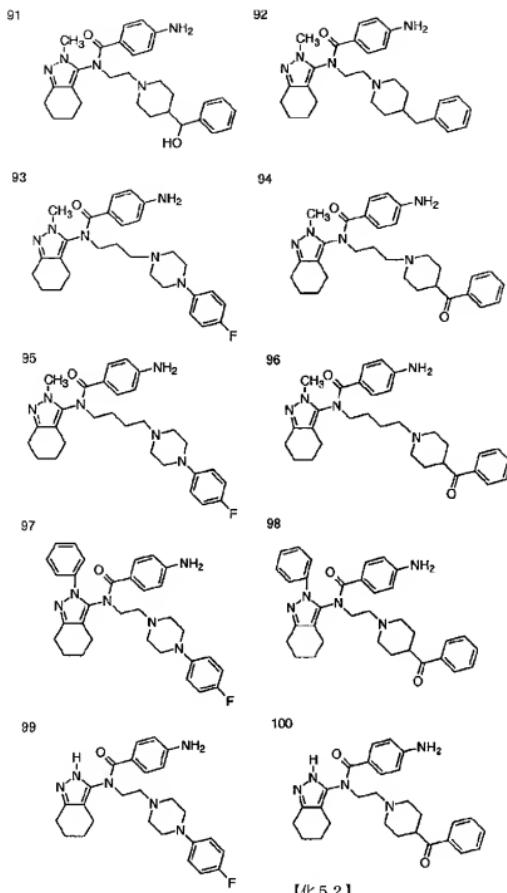
【0129】

【化50】



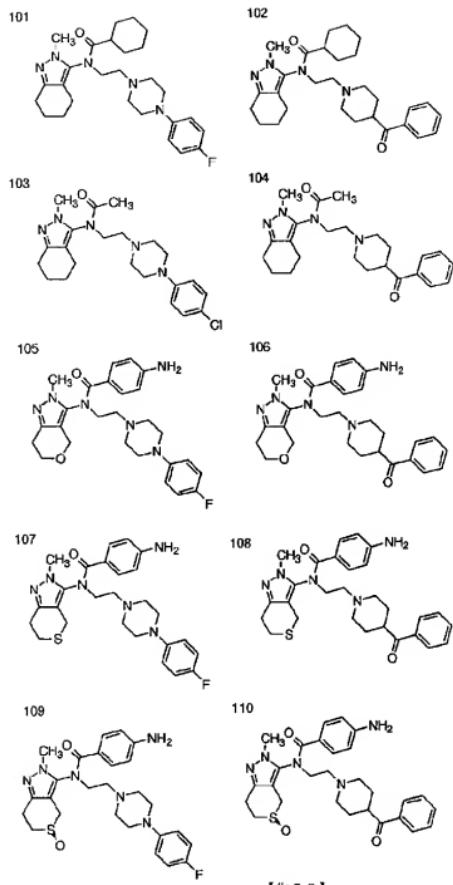
【0130】

【化51】



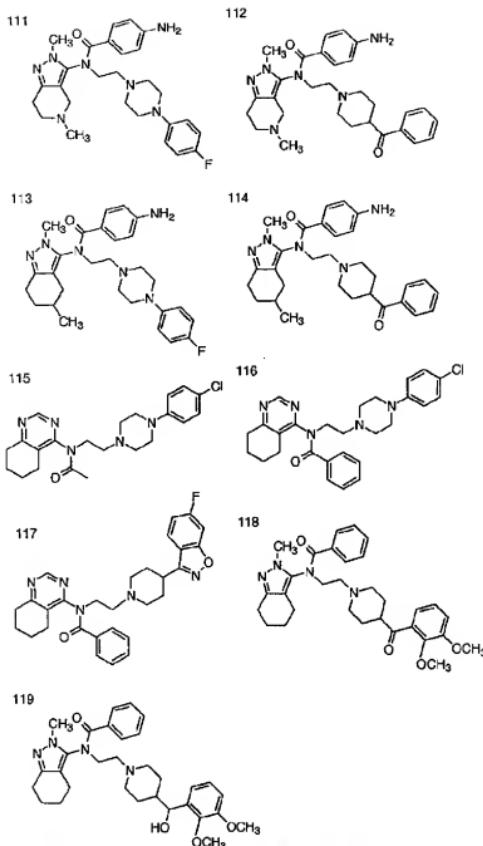
【0 1 3 1】

【化52】



【0132】

【化 5 3】



【0133】製剤処方例1

実施例1の化合物0.5部、乳糖2.5部、結晶セルロース3.5部およびコーンスターーチ3部とをよく混合したのち、コーンスターーチ2部で製した結合剤とよく練合した。この練合物を1.6メッシュで篩過し、オーブン中50℃で乾燥後、2.4メッシュで篩過する。ここに得た練合粉体とコーンスターーチ8部、結晶セルロース1.1部およびタルク9部とをよく混合したのち、圧搾打綻して1錠当たり有効成分0.5mg含有の錠剤を得る。

製剤処方例2

実施例1の化合物1.0mgと塩化ナトリウム9.0mgを注射用水にて溶解し、濾過して発熱物質を除去し、

濾液を無菌下にアンプルに移し、殺菌後、溶融密封することにより有効成分1.0mg含有注射剤を得る。

【0134】一般式(1)の化合物の優れた薬理活性は以下に示す一連の試験によって証明される。

実験例1: 5-HT₂受容体に対する親和性(³H-ケタゼリン結合)

粗シナプス膜調製および結合実験はレイセン(Leysen, J. E.)らの方法【モレキュラー・ファーマコロジー, 第21巻, 301頁(1982)】に準じて行った。凍結保存したラット大脳皮質から粗シナプス膜を調製し、膜標本と ³H-ケタゼリンを被験化合物存在下で37℃、20分間インキュベートした。反応終了

後、ただちにワットマン G F / B フィルター（商品名）で吸引濾過し、フィルター上の放射能活性は液体シンチレーションカウンターで測定した。非特異的結合量は 10 μ M ミアンセリン存在下で求めた。試験化合物の 50 % 抑制濃度 ($I_{C_{50}}$) を非線形回帰により算出し、阻害定数 (K i 値) を求めた。

【0135】実験例 2：血小板凝集抑制作用

多血小板血漿調製および血小板凝集実験はボーン (B o r n, G. V. R.) らの方法 [ジャーナル・オブ・フィジオロジー, 第 168 卷, 178 頁 (1963)] に準じて以下のように行った。キシロカインで局所麻酔した雄性日本白ウサギの頸動脈より、血液量に対して 1 / 100 量の 3.8% クエン酸ナトリウム液をあらかじめ添加した注射器で採血した。この血液を 1000 回転 / 分で 10 分間、室温で遠心分離して得た上清を多血小板血漿 (PRP) とし、さらに 3000 回転 / 分で 10 分間遠心分離して得た上清を乏血小板血漿 (PPP) として採取した。PRP および PPP による計測値をそれぞれ 0% 凝集および 100% 凝集として血小板凝集率 (%) を算出した。300 μ l の PRP に 3 μ l の被験

化合物を添加し、37 °C で 5 分間保温した。これに凝集惹起物質として単独では凝集を誘発しない濃度のコラーゲンおよび最終濃度 3 μ M の 5-HT を添加し、凝集反応を 7 分間記録した。被験化合物の効果は最大凝集値を指標として対照群に対する抑制率で求めた。試験化合物の 50 % 抑制濃度 ($I_{C_{50}}$) を非線形回帰により算出した。その結果、サルボグレラートの $I_{C_{50}}$ 値は 0.26 μ M を示し、本件実験例 80 の化合物は 0.026 μ M であった。

【0136】

【発明の効果】一般式 (I) の本発明化合物、光学異性体またはその医薬上許容しうる塩は強力かつ選択性 5-HT₂ 受容体拮抗作用を有し、血小板凝集抑制作用のほか、末梢循環改善作用を併せ持つ。したがって、本発明化合物は循環外路系に対する作用や血圧低下作用といった副作用の少ない血栓塞栓症、慢性動脈閉塞症、虚血性心疾患、脳血管障害、末梢循環障害、片頭痛、糖尿病性末梢神経障害、骨症疾患後神経痛などの治療薬として有用である。

フロントページの続き

(51) Int. Cl. 6	識別記号	F I
C 0 7 D 217/22		C 0 7 D 217/22
231/56		231/56
239/94		239/94
261/20		261/20
401/12	2 1 1	401/12
	2 3 1	
	2 3 9	
403/12	2 3 9	403/12
405/14	2 1 1	405/14
413/12	2 1 1	413/12
413/14	2 1 1	413/14
471/04	1 0 1	471/04
	1 0 6	
491/052		491/052
495/04	1 1 1	495/04
		1 1 1
		1 0 6 H

(72) 発明者 中川 治人
福岡県糸島郡吉富町大字小祝955番地 吉
富製薬株式会社開発研究所内

CONDENSED HETEROCYCLIC COMPOUND

Patent number: JP11171865
Publication date: 1999-06-29
Inventor: KUROITA TAKANOBU; BOUGAUCHI
 MASAHIRO; FUJIO MASAKAZU;
 NAKAGAWA HARUTO
Applicant: YOSHITOMI PHARMACEUTICAL
Classification:
 - International: C07D239/94; A61K31/4427; A61K31/4425;
 A61K31/445; A61K31/47; A61K31/472;
 A61K31/495; A61K31/496; A61K31/505;
 A61K31/517; A61P7/02; A61P9/00;
 A61P9/10; A61P43/00; C07D215/42;
 C07D217/22; C07D231/56; C07D261/20;
 C07D401/12; C07D403/12; C07D405/14;
 C07D413/12; C07D413/14; C07D471/04;
 C07D491/052; C07D495/04; C07D239/00;
 A61K31/4427; A61K31/445; A61K31/47;
 A61K31/472; A61K31/495; A61K31/496;
 A61K31/505; A61K31/517; A61P7/00;
 A61P9/00; A61P43/00; C07D215/00;
 C07D217/00; C07D231/00; C07D261/00;
 C07D401/00; C07D403/00; C07D405/00;
 C07D413/00; C07D471/00; C07D491/00;
 C07D495/00; (IPC1-7): C07D215/42;
 A61K31/445; A61K31/47; A61K31/495;
 A61K31/505; C07D217/22; C07D231/56;
 C07D239/94; C07D261/20; C07D401/12;
 C07D403/12; C07D405/14; C07D413/12;
 C07D413/14; C07D471/04; C07D491/052;
 C07D495/04

- european:

Application number: JP19970334675 19971204**Priority number(s):** JP19970334675 19971204[Report a data error here](#)**Abstract of JP11171865**

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain the subject new compound having a 5-HT₂ receptor-antagonizing action, further having both a platelet agglutination-inhibiting action and a peripheral circulation-improving action and useful as a medicine for treating thromboembolism, etc. **SOLUTION:** A condensed heterocyclic compound of formula I R is a group selected from a group of formula II [R<1> is H, an alkyl or the like; A is a 1-4C linear or branched alkyl capable of having a substituent R-3> R<3> is H, an alkyl or the like]; B is a 1-4C linear or branched alkyne capable of having a group of the formula R-3> a (R<3> a is H, an alkyl or the like); Y does not exist or is O, S, SO or the like] and the like; Z is a 1-8C alkyl or the like; D is a 1-8C linear or branched alkyne; Q-T is CH, CH₂-N or the like; G does not exist or is carbonyl or the like; Ar is an aryl or the like), for example, a compound of formula III. The compound of formula I is synthesized from a compound of formula IV and a compound of formula V (L is a 1-7C alkyne; V is Cl, Br or the like; W is Cl, Br or the like) as starting raw materials.

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide